(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer: **0 015 505**
A1

(12) EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 80100991.1

(22) Anmeldetag: 28.02.80

(51) Int. Cl.³: **C 07 C 103/26**, C 07 C 103/85, C 07 C 103/38, C 07 C 125/065, C 07 C 127/15, C 07 C 127/19, C 07 C 147/06, C 07 C 147/14, C 07 C 149/18, C 07 D 207/325, C 07 D 209/08

(30) Priorität: 01.03.79 CH 2037/79

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung: 17.09.80
Patentblatt 80/19

(84) Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE FR GB IT LU NL SE

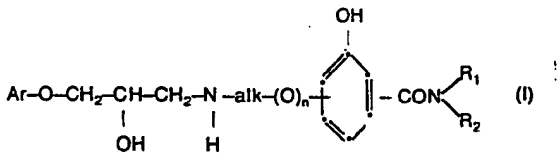
(71) Anmelder: CIBA-GEIGY AG, Patentabteilung Postfach, CH-4002 Basel (CH)

(72) Erfinder: Ostermayer, Franz, Dr., Am Hang 5, CH-4125 Riehen (CH)
Erfinder: Zimmermann, Markus, Dr., Steinbrecheweg 8, CH-4125 Riehen (CH)

(74) Vertreter: Zumstein sen., Fritz, Dr. et al, Bräuhausstrasse 4, D-8000 München 2 (DE)

(54) **Derivate des 3-Amino-1,2-propandiols, Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Präparate enthaltend solche Verbindungen und Verwendung von letzteren.**

(57) Derivate des 3-Amino-1,2-propandiols der Formel



(I)

in welcher Ar gegebenenfalls substituiertes Aryl, n die Zahl 0 oder 1 und alk Alkylen mit 2–5 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei das Stickstoffatom und das Sauerstoffatom oder, falls n für Null steht, der Phenylrest durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinader getrennt sind, und R_1 und R_2 unabhängig voneinander je Wasserstoff oder Niederalkyl, oder zusammen Niederalkylen, Oxaniederalkylen, Thianiederalkylen, Azaniederalkylen oder N-Niederalkylazanieder-alkylen darstellen, und Salze von solchen Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung, Arzneimittel, welche die neuen Verbindungen enthalten, und Verwendung zur Behandlung von Angina pectoris und Herzrhythmusstörungen, sowie als blutdrucksenkende Mittel.

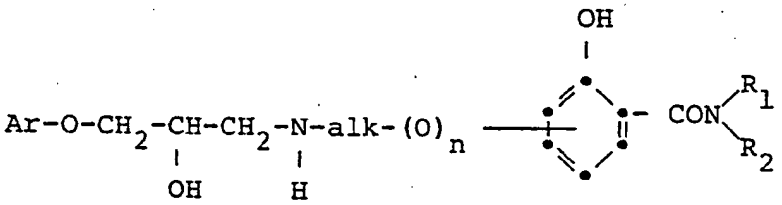
EP 0 015 505 A1

4-12253/+

Derivate des 3-Amino-1,2-propandiols, Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Präparate enthaltend solche Verbindungen und Verwendung von letzteren.

Die Erfindung betrifft neue Derivate des 3-Amino-1,2-propandiols, Verfahren zu ihrer Herstellung, pharmazeutische Präparate, die solche Verbindungen enthalten und ihre Verwendung zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten oder als pharmakologisch wirksame Verbindungen.

Die erfindungsgemässen neuen Derivate des 3-Amino-1,2-propandiols entsprechen der Formel



(I)

in welcher Ar gegebenenfalls substituiertes Aryl, n die Zahl 0 oder 1 und alk Alkylen mit 2-5 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei das Stickstoffatom und das Sauerstoffatom oder, falls n für Null steht, der Phenylrest durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, und R_1 und R_2 unabhängig voneinander je Wasserstoff oder Niederalkyl, oder zusammen Niederalkylen, Oxaniederalkylen, Thianiederalkylen, Azaniederalkylen oder N-Niederalkyl-azaniederalkylen darstellen.

Zum Gegenstand der Erfindung gehören auch Salze dieser Verbindungen.

Ein Arylrest Ar ist ein carbocyclischer oder heterocyclischer Arylrest. Vorzugsweise ist Ar mono- oder bicycli-

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

sches carbocyclisches Aryl oder mono- oder bicyclisches, über ein Ringkohlenstoffatom gebundenes, höchstens zwei Stickstoffatome und/oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom als Ringglieder enthaltendes Heteroaryl welche Reste unsubstituiert oder ein- oder mehrfach, vorzugsweise höchstens dreifach, substituiert sein können, wobei in bicyclischen Resten Ar der nicht direkt mit der Aethergruppe verbundene Ring mindestens partiell hydriert sein und in diesem Fall insbesondere durch Oxo substituiert sein kann. Ar ist insbesondere Phenyl, ferner Naphthyl, wie 1-Naphthyl oder teilweise gesättigtes Naphthyl, wie 1,2,3,4-Tetrahydro-5-naphthyl, weiter als mono- oder bicyclisches Heteroaryl insbesondere Pyridyl, z.B. 2-, 3- und 4-Pyridyl, Pyridazinyl, z.B. 3-Pyridazinyl, Pyrimidinyl, z.B. 2- oder 4-Pyrimidinyl, Pyrazinyl, z.B. 2-Pyrazinyl, Thienyl, z.B. 3-Thienyl, Thiazolyl, z.B. 2-Thiazolyl, Thiadiazolyl, z.B. 1,2,4-Thiadiazol-3- oder 5-yl oder 1,2,5-Thiadiazol-3-yl, Indolyl, z.B. Indol-4-yl, Chinolinyl, z.B. 2-Chinolinyl, Isochinolinyl, z.B. 1-Isochinolinyl, 2-Oxo-4-benzimidazolyl, Naphthyridinyl, z.B. 1,8-Naphthyridin-2-yl, oder Benzofuranyl, z.B. 4- oder 5-Benzofuranyl.

Als Substituenten von Resten Ar, z.B. der oben näher definierten und der vorstehend als Beispiele genannten Reste können beispielsweise gegebenenfalls, insbesondere in untenstehend angegebener Weise, substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkoxy, weiter Niederalkenyloxy, Niederalkinyl, Niederalkinyloxy, Cyan und/oder Nitro und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkoxy gebundenes Niederalkanoyl, verestertes oder amidiertes Carboxyl insbesondere Niederalkoxycarbonyl, bzw. gegebenenfalls substituiertes Carbamoyl, z.B. Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Diniederalkylcarbamoyl, oder (Hydroxyniederalkyl)-carbamoyl, Niederalkylsulfinyl, Niederalkylsulfonyl, Sulfamoyl oder Niederalkylsulfamoyl,

oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl oder in höherer als der 1-Stellung an vorgenanntes Niederalkoxy gebundenes Halogen, gegebenenfalls verätherte oder veresterte Hydroxy, wie Hydroxy oder, als nicht direkt gebundener Substituent wiederum Niederalkoxy, ferner Phenylniederalkoxy, bzw. Niederalkanoyloxy, verätherte Mercapto, wie Niederalkylthio, gegebenenfalls substituiertes Amino, wie Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Alkylen- oder Oxaalkylenamino, Pyrrol-1-yl, Acylamino, wie Niederalkanoylamino oder Niederalkoxycarbonylamino, gegebenenfalls,insbesondere durch ein oder zwei Niederalkyl,durch Hydroxyniederalkyl oder Cycloalkyl substituiertes Ureido, oder Niederalkylsulfonylamino vorliegen.

Die im Zusammenhang mit der vorliegenden Beschreibung mit "nieder" bezeichneten Reste und Verbindungen enthalten vorzugsweise bis 7 und in erster Linie bis 4 Kohlenstoffatome.

Die in der Aufzählung von Substituenten des Restes Ar verwendeten Allgemeinbegriffe können z.B. folgende spezifische Bedeutungen haben. Niederalkyl ist z.B. Methyl, Aethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl oder tert.-Butyl; substituiertes Niederalkyl ist insbesondere entsprechendes Methyl oder 1- oder 2-substituiertes Aethyl. Niederalkenyl ist z.B. Vinyl, Allyl, 2- oder 3-Methallyl oder 3,3-Dimethylallyl, und substituiertes Niederalkenyl insbesondere 2-substituiertes Vinyl oder 3-substituiertes Allyl. Niederalkoxy ist z.B. Methoxy, Aethoxy, n-Propyloxy, Isopropyloxy, n-Butyloxy oder Isobutyloxy und substituiertes Niederalkoxy z.B. substituiertes Methoxy- oder 1- oder 2-substituiertes Aethoxy. Niederalkenyloxy ist z.B. Allyloxy, 2- oder 3-Metallyloxy oder 3,3-Dimethylallyloxy. Niederalkinyl ist z.B. Propargyl, und Niederalkinyloxy insbesondere Propargyloxy. Nieder-

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

alkanoyl ist z.B. Acetyl, Propionyl oder Butyryl. Niederalkoxycarbonyl ist z.B. Methoxycarbonyl oder Aethoxycarbonyl. Niederalkyl- oder Diniederalkylcarbamoyl ist z.B. Methylcarbamoyl, Dimethylcarbamoyl, Aethylcarbamoyl oder Diäthylcarbamoyl,und Hydroxyniederalkylcarbamoyl z.B. (2-Hydroxyäthyl)-carbamoyl. Niederalkylsulfinyl ist z.B. Methyl- oder Aethylsulfinyl, Niederalkylsulfonyl z.B. Methyl-, Aethyl- oder Propylsulfonyl, und Niederalkylsulfamoyl z.B. Methyl-, Aethyl- oder Isopropylsulfamoyl. Halogen ist Brom oder Jod und vorzugsweise Fluor oder Chlor. Phenylniederalkoxy ist z.B. Benzyloxy oder 1- oder 2-Phenyläthoxy, und Niederalkanoyloxy z.B. Formyloxy, Acetoxy, Propionyloxy, Butyryloxy oder Isobutyryloxy. Niederalkylthio ist z.B. Methylthio, n-Propylthio oder Isopropylthio. Niederalkylamino und Diniederalkylamino sind z.B. Methylamino, Aethylamino, Dimethylamino oder Diäthylamino. Alkylenamino und Oxaalkylenamino sind z.B. Pyrrolidino oder Piperidino bzw. Morpholino. Niederalkanoylamino ist z.B. Acetylamino oder Butyrylamino, und Niederalkoxycarbonylamino z.B. Methoxycarbonylamino oder Aethoxycarbonylamino. Durch ein oder zwei Niederalkyl, durch Hydroxyniederalkyl oder durch Cycloalkyl, vorzugsweise solches mit 5 bis 7 Ringgliedern, substituiertes Ureido ist z.B. 3-Methylureido, 3,3-Dimethylureido, 3-(2-Hydroxyäthyl)-ureido bzw. 3-Cyclohexylureido. Niederalkylsulfonylamino ist z.B. Aethylsulfonylamino und insbesondere Methylsulfonylamino.

Wie oben angegeben,können Substituenten von Ar aus einem der vorgenannten Reste, der nicht direkt, sondern über Niederalkyl, Niederalkoxy oder gegebenenfalls auch Niederalkenyl gebunden ist, bestehen. Nachstehend werden eine Auswahl solcher Substituenten allgemein und spezifisch als Beispiele genannt, ohne die Kombinationsmöglichkeiten darauf zu beschränken. Niederalkanoylalkyl ist z.B. 2-

Oxopropyl (Acetonyl) oder 3-Oxobutyl, Niederalkanoylniederalkenyl z.B. 3-Oxo-1-butenyl, und Niederalkanoylalkoxy z.B. 2-Oxopropoxy (Acetonyloxy) oder 3-Oxobutoxy. Gegebenenfalls substituiertes Carbamoylniederalkyl ist z.B. Carbamoylmethyl oder [(Hydroxyniederalkyl)-carbamoyl)]-niederalkyl, wie [(2-Hydroxyäthyl)-carbamoyl]-methyl. Niederalkoxycarbonylniederalkoxy ist z.B. Aethoxycarbonylmethoxy. Gegebenenfalls substituiertes Carbamoylniederalkoxy ist z.B. Carbamoylniederalkoxy, wie Carbamoylmethoxy, oder [(Hydroxyniederalkyl)-carbamoyl]-niederalkoxy,wie [(2-Hydroxyäthyl)-carbamoyl]-methoxy. Halogenniederalkyl ist insbesondere Halogenmethyl, z.B. Trifluormethyl. Hydroxyniederalkyl ist vorzugsweise Hydroxymethyl oder 1- und in erster Linie 2-Hydroxyäthyl. Niederalkoxyniederalkyl ist vorzugsweise Niederalkoxymethyl oder 1- und in erster Linie 2-Niederalkoxyäthyl, z.B. Methoxymethyl, Aethoxymethyl, 2-Methoxyäthyl oder 2-Aethoxyäthyl. Niederalkoxyniederalkoxy ist insbesondere 2-Niederalkoxyäthoxy, wie 2-Methoxyäthoxy oder 2-Aethoxyäthoxy, Niederalkylthioniederalkoxy ist,z.B.2-Methylthioäthoxy oder 2-Aethylthioäthoxy. Acylaminoniederalkyl ist z.B. Niederalkanoylaminoniederalkyl, insbesondere Niederalkanoylaminomethyl oder 1- und in erster Linie 2-Niederalkanoylamino-äthyl, z.B. Acetylaminomethyl, 2-Acetylamino-äthyl oder 2-Propionylamino-äthyl, oder Niederalkoxycarbonylaminoniederalkyl, insbesondere Niederalkoxycarbonylaminomethyl oder 1- und in erster Linie 2-Niederalkoxycarbonylamino-äthyl, z.B. Methoxycarbonylaminomethyl, 2-Methoxycarbonylamino-äthyl oder 2-Aethoxycarbonylamino-äthyl. Acylaminoniederalkoxy ist z.B. Niederalkanoylaminoniederalkoxy, insbesondere 2-Niederalkanoylaminoäthoxy, z.B. 2-(Acetylamino)-äthoxy, oder Niederalkoxycarbonylaminoniederalkoxy, insbesondere 2-(Niederalkoxycarbonyl)-äthoxy, z.B. 2-(Methoxycarbonylamino)-äthoxy oder 2-(Aethoxycarbonylamino)-äthoxy.

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

Alkylen alk kann geradkettig oder verzweigt sein und ist z.B. 1,2-Aethylen, 1,2-, 2,3- oder 1,3-Propylen, 1,4- oder 2,4-Butylen, 2-Methyl-2,4-butylen, oder 1,1-Dimethyläthylen.

R_1 und R_2 in der Bedeutung von Niederalkyl sind beispielsweise Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Sek.-butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexyl oder Heptyl, und vor allem Methyl oder Aethyl. Zusammen mit dem Stickstoffatom der Amidgruppe sind R_1 und R_2 als Niederalkylen beispielsweise 1-Aziridinyl, 1-Azetidinyl, Pyrrolidino, Piperidino, Hexahydro-1H-azepin-1-yl, als Oxaniederalkylen z.B. Morpholino, als Thianiederalkylen z.B. Thiomorpholino, als Azaniederalkylen z.B. 1-Piperazinyl oder Hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl, wobei die beiden letztgenannten Gruppen, entsprechend der Bedeutung N-Niederalkylazaniederalkylen für R_1 und R_2 in 4-Stellung, d.h. in der Iminogruppe, z.B. durch Niederalkyl, wie Methyl, Aethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder Isobutyl, substituiert sein können.

Das die Amid- und die Hydroxygruppe tragende Phenyl kann in beliebiger Stellung mit dem restlichen Molekül verbunden sein, vorzugsweise ist letzteres in der 4-Stellung des genannten Phenyls, d.h. in der para-Stellung zur Amidgruppe, und vor allem in der 5-Stellung des genannten Phenyls, (d.h. in para-Stellung zur Hydroxygruppe) gebunden.

Die neuen Verbindungen können in Form ihrer Salze wie ihrer Säureadditionssalze und in erster Linie ihrer pharmazeutisch verwendbaren, nicht-toxischen Säureadditionssalze vorliegen. Geeignete Salze sind z.B. solche mit anorganischen Säuren, wie Halogenwasserstoffsäuren, z.B. Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, oder Phosphorsäure, oder mit organischen Säuren,

wie aliphatischen, cycloaliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbon- oder Sulfonsäuren, z.B. Ameisen-, Essig-, Propion-, Bernstein-, Glykol-, Milch-, Aepfel-, Wein-, Zitronen-, Malein-, Hydroxymalein-, Brenztrauben-, Fumar-, Benzoe-, 4-Aminobenzoe-, Anthranil-, 4-Hydroxybenzoe-, Salicyl-, Embon-, Methansulfon-, Aethansulfon-, 2-Hydroxyäthansulfon-, Aethylensulfon-, Toluolsulfon-, Naphthalinsulfon- oder Sulfanilsäure, oder mit anderen sauren organischen Stoffen, wie Ascorbinsäure.

Die neuen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften . Insbesondere wirken sie in spezifischer Weise auf β-adrenerge Rezeptoren. Dieser Wirkung liegt als gemeinsame Eigenschaft der Verbindungen der Formel I die Affinität zu diesen Rezeptoren zugrunde, die sich bei fehlender oder sehr geringer stimulierender Eigenwirkung als reine Blockade, bei geringer bis mässiger stimulierender Eigenwirkung als Blockade mit gleichzeitiger ISA, d.h. intrinsic sympathomimetic activity, und bei stärkerer Eigenwirkung als eigentliche Stimulierung der β-adrenergen Rezeptoren äussert. Die Grenzen zwischen β-Rezeptoren-Blockern ohne oder mit mehr oder weniger ausgeprägter ISA sind fliessend, ebenso die therapeutischen Anwendungsbereiche dieser Verbindungstypen, denen keine besondern Strukturmerkmale zugeordnet werden können, während ausgeprägte β-Rezeptoren-stimulierende und zugleich cardioselektive Wirksamkeit insbesondere bei solchen Verbindungen der Formel I festgestellt wird, in denen Ar einen Hydroxyphenylrest darstellt. Von den übrigen Verbindungen der Formel I, den β-Rezeptoren-Blockern ohne oder mit ISA, zeigen solche mit einem Substituenten in p-Stellung, wie insbesondere 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[4-(2-methoxyäthoxy)-phenoxy]-2-propanol eine mehr

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

oder weniger ausgeprägte Cardioselektivität. Diese ist dagegen weniger deutlich oder fehlend bei Verbindungen mit ortho-Substitution im weiten Sinne, d.h. Vorliegen eines einzelnen Substituenten oder eines ankondensierten Ringes in ortho-Stellung zur Aethergruppe. Andererseits besitzen solche Verbindungen zusätzlich α-Rezeptoren-blockierende Eigenschaften. Als Beispiel einer solchen Verbindung sei insbesondere das 1-(2-Allyloxy-phenoxy)-3-[2-(3-carbamoyl-4-hydroxyphenoxy)-äthylamino]-2-propanol genannt.

Die vorstehenden Angaben betreffend pharmakologische Eigenschaften beruhen auf den Resultaten von entsprechenden pharmakologischen Versuchen in üblichen Testverfahren. So zeigen die neuen β-blockierenden Verbindungen eine Hemmung der durch Isoproterenol induzierten Tachykardie am isolierten Meerschweinchenherzen in einem Konzentrationsbereich von etwa 0,001 µg/ml bis etwa 1 µg/ml und an der narkotisierten Katze in einem Dosenbereich von etwa 0,001 mg/kg bis etwa 1 mg/kg bei intravenöser Verabreichung. Im gleichen Dosenbereich hemmen die β-blockierenden Verbindungen der Formel I an der narkotisierten Katze auch die durch elektrische Reizung der sympathischen Nerven induzierte Zunahme der Herzfrequenz. Die Hemmung der durch Isoproterenol induzierten Vasodilatation an der narkotisierten Katze mit Perfusion der Arteria femoralis ist mit cardioselektiven Verbindungen der Formel I bei intravenöser Verabreichung in einem Dosenbereich von etwa 0,1 mg/kg bis etwa 10 mg/kg und mit nicht-cardioselektiven Verbindungen in einem Dosenbereich von 0,001 bis 1 mg/kg nachweisbar. Die ISA der β-blockierenden Verbindungen der Formel I ergibt sich aus der Zunahme der basalen Herzfrequenz an der narkotisierten, mit Reserpin vorbehandelten Katze bei intravenöser Verabreichung in einem Dosenbereich von 0,001 bis 1 mg/kg. Die neuen β-blockierenden Verbindungen bewirken

ebenfalls in einem Dosenbereich von etwa 0,01 mg/kg bis etwa 10 mg/kg i.v. eine Senkung des arteriellen Blutdrucks bei der narkotisierten Katze. Die zusätzliche α-blockierende Wirksamkeit der nicht-cardioselektiven β-Rezeptoren-Blocker, welche z.B. eine blutdrucksenkende Wirkung begünstigen kann, geht z.B. aus der Antagonisierung der durch Noradrenalin induzierten Kontraktion des isolierten Vas deferens der Ratte durch solche Verbindungen in einer Konzentration von 0,01-3µg/ml hervor. Die neuen β-blockierenden Verbindungen der Formel I können als, gegebenenfalls cardioselektive, β-Rezeptoren-Blocker, z.B. zur Behandlung von Angina pectoris und Herzrythmusstörungen, sowie als blutdrucksenkende Mittel verwendet werden.

Die β-stimulierenden Verbindungen der Formel I, wie das 1-(4-Hydroxy-phenoxy)-3-[2-(3-carbamoyl-4-hydroxyphenoxy)-1-methyläthylamino]-2-propanol, z.B. dasjenige Racemat, dessen neutrales Fumarat bei 195-198° schmilzt, bewirken eine Zunahme von Herzfrequenz und myocardialer Kontraktionskraft am isolierten Meerschweinchenvorhof in einem Konzentrationsbereich von etwa 0,0001 bis 0,1 µg/ml und eine Zunahme von Herzfrequenz und maximaler Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel (dp/dt max.) an der narkotisierten Katze in einem Dosenbereich von etwa 0,0001 bis etwa 0,1 mg/kg i.v.. Die zur Senkung des arteriellen Blutdrucks an der narkotisierten Katze erforderlichen Dosen liegen demgegenüber, entsprechend einem Dosenbereich von etwa 0,001 bis etwa 1 mg/kg i.v., höher, d.h. die neuen Verbindungen stimulieren spezifisch die cardialen β-Rezeptoren (β_1-Rezeptoren) im Vergleich zu den β-Rezeptoren in den Blutgefässen (β_2-Rezeptoren) und unterscheiden sich dadurch qualitativ deutlich von Isoproterenol, welches die β-Rezeptoren des Herzens und der Blutgefässe etwa gleich stark stimuliert. Die neuen Verbindungen können

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

somit als positiv inotrop wirkende Mittel, insbesondere als Cardiotonica zur Behandlung der Herzmuskelinsuffizienz, allein oder in Kombination mit anderen Präparaten, wie Herzglykosiden, ferner zur Behandlung von bestimmten Störungen des Herzrhythmus verwendet werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch als wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung anderer wertvoller, insbesondere pharmazeutisch wirksamer, Verbindungen verwendet werden.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I, worin Ar mono- oder bicyclisches carbocyclisches Aryl oder mono- oder bicyclisches, über ein Ringkohlenstoffatom gebundenes, höchstens zwei Stickstoffatome und/oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom als Ringglieder enthaltendes Heteroaryl bedeutet, welche Reste unsubstituiert oder ein- oder mehrfach, vorzugsweise höchstens dreifach, substituiert sein können, wobei als Substituenten gegebenenfalls, insbesondere in untenstehend angegebener Weise, substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkoxy, weiter Niederalkenyloxy, Niederalkinyl, Niederalkinyloxy, Cyan und/oder Nitro, und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkoxy gebundenes Niederalkanoyl, verestertes oder amidiertes Carboxyl, insbesondere Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl oder (Hydroxyniederalkyl)-carbamoyl, Niederalkylsulfinyl, Niederalkylsulfonyl, Sulfamoyl oder Niederalkylsulfamoyl, und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl oder in höherer als der 1-Stellung an vorgenanntes Niederalkoxy gebundenes Halogen, gegebenenfalls verätherte oder verestertes Hydroxy, wie Hydroxy oder, als nicht direkt gebundener Substituent, wiederum Niederalkoxy,

ferner Phenylniederalkoxy, z.B. Benzyloxy, oder Niederalkenyloxy, verätherte Mercapto, wie Niederalkylthio, gegebenenfalls substituiertes Amino, wie Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Alkylen- oder Oxaalkylenamino, z.B. Pyrrolidino, Piperidino oder Morpholino, Pyrrol-1-yl, Acylamino, wie Niederalkanoylamino oder Niederalkoxycarbonylamino, gegebenenfalls durch Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl oder Cycloalkyl substituiertes Ureido, oder Niederalkylsulfonylamino vorliegen können und in bicyclischen Resten Ar der nicht direkt mit der Aethergruppe verbundene Ring auch mindestens partiell hydriert und in diesem Fall auch durch Oxo substituiert sein kann, und n für die Zahl 0 oder 1 steht, und alk einen Alkylenrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei das Stickstoffatom und das Sauerstoffatom oder, falls n für 0 steht, der Phenylrest durch 2 bis 3 Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, R_1 und R_2 die unter der Formel I angegebene Bedeutung haben, jedoch vorzugsweise für Wasserstoff oder Niederalkyl, z.B. Methyl oder Aethyl, stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom der Amidgruppe Morpholino oder Alkylenamino mit 5 bis 6 Ringgliedern bilden, wie Pyrrolidino oder Piperidino, und Salze, insbesondere Säureadditionssalze, vor allem pharmazeutisch verwendbare, nicht-toxische Säureadditionssalze, davon.

Die Erfindung betrifft vorzugsweise Verbindungen der Formel I, worin Ar mono- oder bicyclisches carbocyclisches Aryl oder mono- oder bicyclisches, über ein Ringkohlenstoffatom gebundenes, höchstens zwei Stickstoffatome und/oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom als Ringglieder enthaltendes Heteroaryl bedeutet, welche Reste unsubstituiert oder ein - bis dreifach substituiert sein können, wobei als Substituenten gegebenenfalls in untenstehend angegebener Weise substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkoxy,

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

weiter Niederalkenyloxy, Niederalkinyl, Niederalkinyloxy, Cyan und/oder Nitro und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkoxy gebundenes Niederalkanoyl, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl oder (Hydroxyniederalkyl)-carbamoyl, Niederalkylsulfinyl, Niederalkylsulfonyl, Sulfamoyl oder Niederalkylsulfamoyl, und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl oder in höherer als der 1-Stellung an vorgenanntes Niederalkoxy gebundenes Halogen, Hydroxy oder, als nicht direkt gebundener Substituent, wiederum Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, z.B. Benzyloxy, Niederalkanoyloxy, Niederalkylthio, Amino, Niederalkylamino, Dinieder-alkylamino, Alkylen- oder Oxaalkylenamino, z.B. Pyrrolidino, Piperidino oder Morpholino, Pyrrol-1-yl, Niederalkanoylamino oder Niederalkoxycarbonylamino, gegebenenfalls durch Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl oder Cycloalkyl substituiertes Ureido, oder Niederalkylsulfonylamino vorliegen können und in bicyclischen Resten Ar der nicht direkt mit der Aethergruppe verbundene Ring auch mindestens partiell hydriert und in diesem Fall auch durch Oxo substituiert sein kann und n die Zahl 0 oder 1, und alk einen Alkylenrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei das Stickstoffatom und das Sauerstoffatom, oder, falls n für 0 steht, der Phenylrest durch 2 bis 3 Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, R_1 und R_2 die unter Formel I angegebene Bedeutung haben, jedoch vorzugsweise für Wasserstoff oder Niederalkyl, insbesondere Methyl oder Aethyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom der Amidgruppe Pyrrolidino, Piperidino oder Morpholino bilden, und Salze, insbesondere Säureadditionssalze, vor allem pharmazeutisch verwendbare, nicht-toxische Säureadditionssalze davon.

Die Erfindung betrifft besonders Verbindungen der Formel I, worin Ar Phenyl, Naphthyl oder 1,2,3,4-Tetrahydro-5-naphthyl bedeutet, welche Reste unsubstituiert

oder ein- bis dreifach substituiert sein können, wobei als Substituenten gegebenenfalls in untenstehend angegebener Weise substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkoxy, weiter Niederalkenyloxy, Niederalkinyloxy und/oder Cyan und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkoxy gebundenes Niederalkanoyl, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl oder (Hydroxyniederalkyl)-carbamoyl, Niederalkylsulfinyl, Niederalkylsulfonyl, Sulfamoyl oder Niederalkylsulfamoyl, und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl oder in höherer als der 1-Stellung an vorgenanntes Niederalkoxy gebundenes Halogen, Hydroxy oder, als nicht direkt gebundener Substituent, wiederum Niederalkoxy, ferner Phenylniederalkoxy, z.B. Benzyloxy, Niederalkanoyloxy, Niederalkylthio, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Alkylen- oder Oxaalkylenamino, z.B. Pyrrolidino, Piperidino oder Morpholino, Pyrrol-1-yl, Niederalkanoylamino oder Niederalkoxycarbonylamino, gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Cycloalkyl substituiertes Ureido, oder Niederalkylsulfonylamino vorliegen können, und n die Zahl 0 oder 1 und alk einen Alkylenrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei das Stickstoffatom und das Sauerstoffatom, oder, falls n für 0 steht, der Phenylrest durch 2 bis 3 Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, und R_1 und R_2 unabhängig voneinander je Wasserstoff oder Niederalkyl, insbesondere Methyl oder Aethyl darstellen, oder zusammen mit dem Stickstoffatom der Amidgruppe Morpholino bilden, und Salze, insbesondere Säureadditionssalze, in erster Linie pharmazeutisch verwendbare, nicht-toxische Säureadditionssalze davon.

Die Erfindung betrifft vor allem Verbindungen der Formel I, worin Ar Phenyl, welches unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert sein kann, wobei als Substituenten gegebenenfalls in untenstehend angegebener Weise sub-

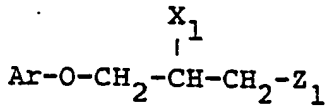
3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

stituiertes Niederalkyl oder Niederalkoxy, weiter Niederalkenyl, Niederalkenyloxy, Niederalkinyloxy und/oder Cyan und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl oder Niederalkoxy gebundenes Niederalkanoyl, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl oder (Hydroxyniederalkyl)-carbamoyl, Niederalkylsulfinyl, Niederalkylsulfonyl, und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl oder in höherer als der 1-Stellung an vorgenanntes Niederalkoxy gebundenes Halogen, Hydroxy oder, als nicht direkt gebundener Substituent, wiederum Niederalkoxy, ferner Phenylniederalkoxy, z.B. Benzyloxy, Niederalkylthio, Alkylen- oder Oxaalkylenamino z.B. Pyrrolidino, Piperidino oder Morpholino, Pyrrol-1-yl, Niederalkanoylamino oder Niederalkoxycarbonylamino, oder gegebenenfalls durch Niederalkyl substituiertes Ureido vorliegen können, und n die Zahl 0 oder 1, und alk einen Alkylenrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei das Stickstoffatom und das Sauerstoffatom oder, falls n für 0 steht, der Phenylrest durch 2 bis 3 Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, und R_1 und R_2 unabhängig je Wasserstoff oder Niederalkyl, jedoch vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl darstellen, und Salze, insbesondere Säureadditionssalze, in erster Linie pharmazeutisch verwendbare, nicht-toxische Säureadditionssalze davon.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel I, worin Ar Phenyl, welches unsubstituiert oder ein-bis dreifach, substituiert sein kann, wobei als Substituenten gegebenenfalls in untenstehend angegebener Weise substituiertes Niederalkyl oder Niederalkoxy, weiter Niederalkenyl, Niederalkenyloxy, Niederalkinyloxy und/oder Cyan und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl oder Niederalkoxy gebundenes Niederalkanoyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl oder (Hydroxyniederalkyl)-carbamoyl, Niederalkylsulfinyl, Niederalkyl-

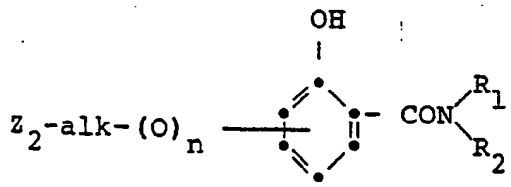
sulfonyl, und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl oder in höherer als der 1-Stellung an vorgenanntes Niederalkoxy gebundenes Fluor oder Chlor , Hydroxy oder, als nicht direkt gebundener Substituent, wiederum Niederalkoxy, ferner Phenylniederalkoxy, z.B. Benzyloxy, Niederalkylthio, Pyrrol-1-yl, Niederalkanoylamino Niederalkoxycarbonylamino, oder Ureido, vorliegen können, und n die Zahl 1, und alk einen Alkylenrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei das Stickstoffatom und das Sauerstoffatom durch 2 Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, und R_1 und R_2 Wasserstoff darstellen, und der die Amid- und die Hydroxygruppe tragende Phenylrest vorzugsweise in seiner 4-Stellung und vor allem in seiner 5-Stellung mit dem restlichen Molekül verbunden ist, und Salze, insbesondere Säureadditionssalze, in erster Linie pharmazeutisch annehmbare, nicht-toxische Säureadditionssalze davon.

Die neuen Verbindungen der Formel I werden in an sich bekannter Weise hergestellt. Man kann sie z.B. erhalten, indem man eine Verbindung der Formel



(II)

mit einer Verbindung der Formel



(III)

worin eine der Gruppen Z_1 und Z_2 eine reaktionsfähige veresterte Hydroxygruppe darstellt und die andere für die primäre Aminogruppe steht, und X_1 Hydroxy bedeutet, oder worin X_1 und Z_1 zusammen die Epoxygruppe bedeuten und Z_2 für die primäre Aminogruppe steht, und Ar, n, alk, R_1 und R_2 obige Bedeutung haben, umsetzt und, wenn erwünscht, eine so

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

erhältliche Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I umwandelt und/oder, wenn erwünscht, eine erhaltene freie Verbindung in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in eine freie Verbindung überführt, und/oder, wenn erwünscht, ein erhaltenes Isomerengemisch in die Isomeren oder ein erhaltenes Racemat in die Antipoden auftrennt.

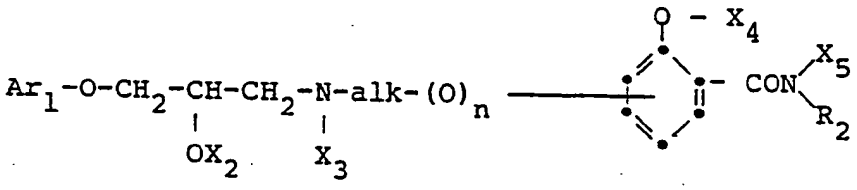
Eine reaktionsfähige veresterte Hydroxygruppe Z_1 bzw. Z_2 ist eine, durch eine starke Säure, insbesondere eine starke anorganische Säure, wie eine Halogenwasserstoffsäure, insbesondere Chlor-, Brom- oder Jodwasserstoffsäure, oder Schwefelsäure, oder eine starke organische Säure, insbesondere eine starke organische Sulfonsäure, wie eine aliphatische oder aromatische Sulfonsäure, z.B. Methansulfonsäure, 4-Methylphenylsulfonsäure oder 4-Bromphenylsulfonsäure, veresterte Hydroxygruppe, und stellt in erster Linie Halogen, z.B. Chlor, Brom oder Jod, oder aliphatisch oder aromatisch substituiertes Sulfonyloxy, z.B. Methylsulfonyloxy oder 4-Methylphenylsulfonyloxy dar.

Die obige Reaktion wird in an sich bekannter Weise durchgeführt, wobei man, besonders bei Verwendung eines Ausgangsmaterials mit einer reaktionsfähigen veresterten Hydroxygruppe, vorteilhafterweise in Gegenwart eines basischen Mittels, wie einer anorganischen Base, z.B. eines Alkalimetall- oder Erdalkalimetallcarbonats oder -hydroxids, oder eines organischen basischen Mittels, wie eines Alkalimetall-niederalkanolats, und/oder eines Ueberschusses des basischen Reaktionsteilnehmers und üblicherweise in Gegenwart eines Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches und, wenn notwendig, unter Kühlen oder Erwärmen, z.B. in einem Temperaturbereich von etwa -20°C bis etwa +150°C, in einem offenen oder geschlossenen Gefäss und/oder in einer Inertgasatmosphäre, z.B. in einer Stickstoffatmosphäre, arbeitet.

Ausgangsstoffe der Formel II sind bekannt oder können in an sich bekannter Weise hergestellt werden.

Ausgangsstoffe der Formel III können z.B. durch Umsetzung eines Hydroxysalicylamids mit einem der Bedeutung von alk entsprechenden Dihalogenalkan, etwa einem Chlorbrom- oder Dibromalkan in Gegenwart eines alkalischen Kondensationsmittels, wie einem Alkalicarbonat, erhalten werden. Diese Umsetzungen werden in üblicher Weise vorgenommen, wobei an den Hydroxygruppen stehende Schutzgruppen gleichzeitig oder, wie nachfolgend beschrieben, anschliessend abgespalten werden.

Die Verbindungen der Formel I können weiterhin hergestellt werden, indem man in einer Verbindung der Formel



(IV),

worin Ar_1 die Bedeutung von Ar hat oder einen Rest Ar bedeutet, der durch 1 bis 2 in Hydroxy überführbare Gruppen substituiert ist, X_2, X_3 und X_4 jeweils Wasserstoff oder einen durch Wasserstoff ersetzbaren Substituenten bedeuten und X_5 für R_1 steht, oder X_2 und X_3 und/oder X_4 und X_5 zusammen einen zweiwertigen, durch zwei Wasserstoffatome ersetzbaren Rest bedeuten, mit der Massgabe, dass mindestens einer der Reste X_2, X_3 und X_4 von Wasserstoff verschieden ist, oder mindestens Ar_1 einen Rest Ar bedeutet, der durch 1 bis 2 in Hydroxy überführbare Gruppen substituiert ist, oder mindestens X_2 und X_3 zusammen oder X_4 und X_5 zusammen einen zweiwertigen, durch zwei Wasserstoffatome ersetzbaren Rest darstellen, oder in einem Salz

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

davon die von Wasserstoff verschiedenen der Gruppe X_2, X_3, und X_4, bzw. X_2 und X_3 zusammen oder X_4 und X_5 zusammen durch Wasserstoffatome ersetzt, und/oder in einem Rest Ar_1 vorhandenes substituiertes Hydroxy in freies Hydroxy überführt, und wenn erwünscht, die anschliessend an das erste Verfahren genannten zusätzlichen Verfahrensschritte durchführt.

Die Abspaltung der Gruppen X_2, X_3 oder X_4 oder jeweils X_2 und X_3 oder X_4 und X_5 zusammen, sowie der in einem Rest Ar_1 vorhandenen Hydroxy-Substituenten wird mittels Solvolyse, wie Hydrolyse, Alkoholyse oder Acidolyse, oder mittels Reduktion, einschliesslich Hydrogenolyse vorgenommen.

Eine besonders geeignete, abspaltbare Gruppe X_3 oder X_4, oder eine Hydroxy-Schutzgruppe in einem Rest Ar_1 ist in erster Linie eine hydrogenolytisch abspaltbare α-Arylniederalkylgruppe, wie eine gegebenenfalls substituierte 1-Polyphenylniederalkyl- oder 1-Phenylniederalkylgruppe, worin Substituenten, insbesondere des Phenylteils, z.B. Niederalkyl, wie Methyl, oder Niederalkoxy wie Methoxy sein können, und in erster Linie Benzyl. Eine Gruppe X_3 und insbesondere X_2 und X_4 sowie Hydroxy-Schutzgruppen in einem Rest Ar_1 können auch einen solvolytisch, wie hydrolytisch oder acidolytisch, ferner einen reduktiv, einschliesslich hydrogenolytisch, abspaltbaren Rest, insbesondere einen entsprechenden Acylrest, wie den Acylrest einer organischen Carbonsäure, z.B. Niederalkanoyl, wie Acetyl, oder Aroyl, wie Benzoyl, ferner den Acylrest eines Halbesters der Kohlensäure, wie Niederalkoxycarbonyl, z.B. Methoxycarbonyl, Aethoxycarbonyl oder tert.-Butyloxycarbonyl, 2-Halogenniederalkoxycarbonyl, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl oder 2-Jodäthoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes 1-Phenylniederalkoxycarbonyl, z.B. Benzyloxycarbonyl oder Diphenylmethoxycarbonyl, oder Aroylmethoxycarbonyl, z.B. Phena-

cycloxycarbonyl, ferner eine gegebenenfalls substituierte 1-Polyphenyl-niederalkylgruppe, worin Substituenten, in erster Linie des Phenylteils, z.B. die oben gegebenene Bedeutung haben, und in erster Linie Trityl darstellen.

Ein durch X_2 und X_3 und/oder X_4 und X_5 zusammen gebildeter, abspaltbarer Rest ist in erster Linie eine hydrogenolytisch abspaltbare Gruppe, wie gegebenenfalls substituiertes 1-Phenyl-niederalkyliden, worin Substituenten, insbesondere des Phenylteils, z.B. Niederalkyl oder Niederalkoxy sein können, und insbesondere Benzyliden, sowie solvolytisch, insbesondere hydrolytisch spaltbare Gruppen, wie Niederalkyliden, z.B. Methylen oder Isopropyliden, oder 1-Phenyl-niederalkyliden, dessen Phenylteil gegebenenfalls durch Niederalkyl, wie Methyl oder Niederalkoxy, wie Methoxy, substituiert ist, insbesondere Benzyliden, oder Cycloalkyliden, z.B. Cyclopentyliden oder Cyclohexyliden.

In der Form von Salzen verwendbare Ausgangsstoffe werden in erster Linie in der Form von Säureadditionssalzen, z.B. mit Mineralsäuren, sowie mit organischen Säuren verwendet.

Hydrogenolytisch abspaltbare Reste X_2, X_3 und/oder X_4, insbesondere gegebenenfalls substituierte 1-Phenylniederalkylgruppen, ferner auch geeignete Acylgruppen, wie gegebenenfalls substituiertes 1-Phenylniederalkoxycarbonyl, sowie durch die Gruppen X_2 und X_3 sowie X_4 und X_5 zusammen gebildete, gegebenenfalls substituierte 1-Phenylniederalkylidengruppen, sowie in einem Rest Ar_1 vorhandene Hydroxy-Schutzgruppen dieser Art können durch Behandeln mit katalytisch aktiviertem Wasserstoff, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Nickelkatalysators, wie Raney-Nickel, oder eines geeigneten Edelmetallkatalysators abgespalten werden.

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

Hydrolytisch abspaltbare Gruppen X_2, X_3 und/oder X_4, wie Acylreste von organischen Carbonsäuren, z.B. Niederalkanoyl, und von Halbestern der Kohlensäure, z.B. Niederalkoxycarbonyl, ferner z.B. Tritylreste, sowie durch die Reste X_2 und X_3 und/oder X_4 und X_5 zusammen gebildete Niederalkyliden-, 1-Phenyl-niederalkyliden- oder Cycloalkylidengruppen sowie in einem Rest Ar_1 vorhandene Hydroxy-Schutzgruppen dieser Art können je nach Art solcher Reste durch Behandeln mit Wasser unter sauren oder basischen Bedingungen, z.B. in Gegenwart einer Mineralsäure, wie Chlorwasserstoff- oder Schwefelsäure, oder eines Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxids oder -carbonats oder eines Amins, wie Isopropylamin, abgespalten werden.

Acidolytisch abspaltbare Reste X_2, X_3 und/oder X_4 und/oder Hydroxy-Schutzgruppen in einem Rest Ar_1 sind insbesondere gewisse Acylreste von Halbestern der Kohlensäure, wie z.B. tert.-Niederalkoxycarbonyl oder gegebenenfalls substituierte Diphenylmethoxycarbonylreste, ferner auch der tert.-Niederalkylrest; solche Reste können durch Behandeln mit geeigneten starken organischen Carbonsäuren, wie gegebenenfalls durch Halogen, insbesondere Fluor, substituierten Niederalkancarbonsäuren, in erster Linie mit Trifluoressigsäure (wenn notwendig, in Gegenwart eines aktivierenden Mittels, wie Anisol), sowie mit Ameisensäure abgespalten werden.

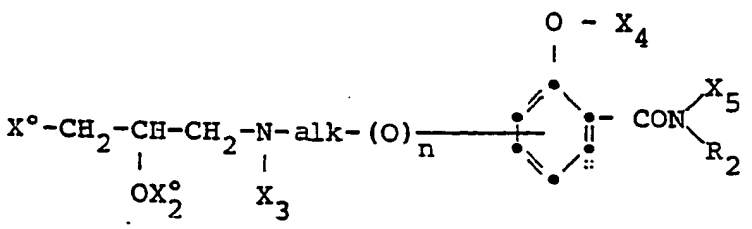
Unter reduktiv abspaltbaren Resten X_2, X_3 und/oder X_4 und/oder Hydroxy-Schutzgruppen in einem Rest Ar_1 werden auch solche Gruppen verstanden, die beim Behandeln mit einem chemischen Reduktionsmittel (insbesondere mit einem reduzierenden Metall oder einer reduzierenden Metallverbindung) abgespalten werden. Solche Reste sind insbesondere 2-Halogenniederalkoxycarbonyl oder Aryl-

methoxycarbonyl, die z.B. beim Behandeln mit einem reduzierenden Schwermetall, wie Zink, oder mit einem reduzierenden Schwermetallsalz, wie einem Chrom(II)salz, z.B. -chlorid oder -acetat, üblicherweise in Gegenwart einer organischen Carbonsäure, wie Ameisensäure oder Essigsäure, und von Wasser abgespalten werden können.

Schutzgruppen, welche an in einem Rest Ar_1 gegebenfalls vorhandenen Hydroxygruppen stehen, entsprechen den vorhin genannten und mittels der beschriebenen Methoden abspaltbaren und durch Wasserstoff ersetzbaren Gruppen, wobei solche Gruppen im Zuge des beschriebenen Verfahrens gleichzeitig mit anderen Gruppen oder nachfolgend in einer getrennten Verfahrensmassnahme abgespalten werden.

Die obigen Reaktionen werden üblicherweise in Gegenwart eines Lösungsmittels, oder Lösungsmittelgemisches durchgeführt, wobei geeignete Reaktionsteilnehmer gleichzeitig auch als solche funktionieren können, und, wenn notwendig, unter Kühlen oder Erwärmen, z.B. in einem offenen oder geschlossenen Gefäss und/oder in der Atmosphäre eines Inertgases, z.B. Stickstoff.

Die Ausgangsstoffe der Formel IV lassen sich analog den oben beschriebenen Verfahrensmodifikationen erhalten, z.B. durch Behandeln einer Verbindung der Formel Ar_1OH oder einem Salz davon mit einer Verbindung der Formel

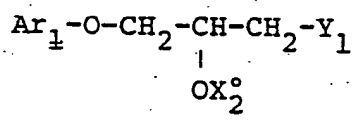


(IVa)

worin X_2° für die Gruppe X_2 steht, wobei mindestens eine

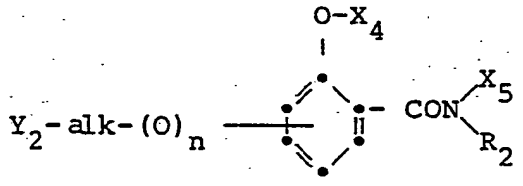
3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

der Gruppen X_3 und X_2° von Wasserstoff verschieden ist, und X° eine reaktionsfähige veresterte Hydroxygruppe bedeutet, oder X_2° und X° zusammen eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung darstellen, oder worin X_3 und X_2° zusammen einen abspaltbaren, durch zwei, mit dem Sauerstoff- bzw. Stickstoffatom verbundene Wasserstoffatome ersetzbaren Rest darstellen und X° eine reaktionsfähige veresterte Hydroxygruppe bedeutet, oder durch Behandeln einer Verbindung der Formel



(IVb)

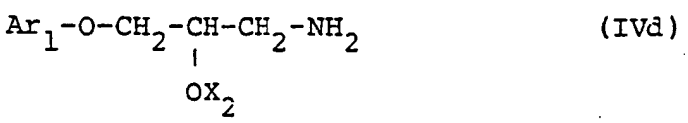
mit einer Verbindung der Formel



(IVc)

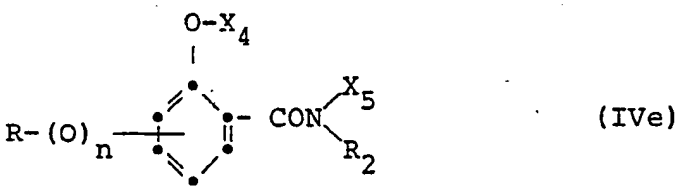
worin X_2° die oben für X_2 angegebene Bedeutung hat, und eine der Gruppen Y_1 und Y_2 eine reaktionsfähige veresterte Hydroxygruppe darstellt, und die andere für die Gruppe der Formel $-NH(X_3)$ steht, worin X_3 die oben gegebene Bedeutung hat, mit der Massgabe, dass mindestens eine der Gruppen X_3 und X_2 von Wasserstoff verschieden ist, oder worin X_2° und Y_1 eine Sauerstoff-Kohlenstoff-Bindung bilden und Y_2 für die Gruppe der Formel $-NH(X_3)$ steht und X_3 von Wasserstoff verschieden ist. Die obigen Reaktionen werden in an sich bekannter Weise, z.B. wie unter dem ersten erfindungsgemässen Verfahren beschrieben, durchgeführt.

Man kann ferner z.B. die durch Umsetzung einer Verbindung der Formel



(IVd)

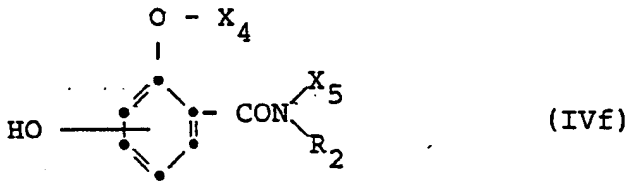
mit einer Carbonylverbindung der Formel



(IVe)

worin R einen dem Alkylenrest alk entsprechenden, eine vom Sauerstoffatom bzw. Phenylrest durch mindestens ein Kohlenstoffatom getrennte Carbonylgruppierung enthaltenden Alkylrest bedeutet, und X_4 oder X_4 und X_5 zusammen eine der angegebenen Schutzgruppen bedeuten, gebildete Schiff'sche Base mit einem Borhydrid, etwa Natriumborhydrid zur Verbindung der Formel IV reduzieren. Die Reduktion kann auch mittels aktiviertem Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, z.B. eines Platin-auf-Kohle Katalysators erfolgen.

Carbonylverbindungen der Formel (IVe), in der n 1 ist, wiederum können durch Umsetzung einer Verbindung der Formel

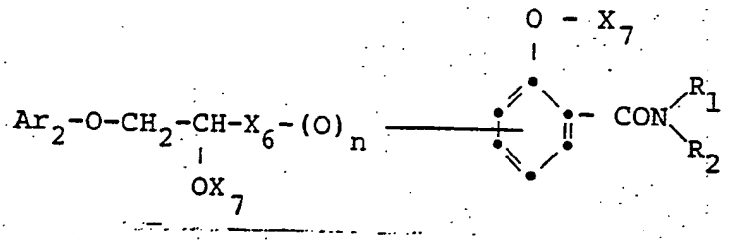


(IVf)

mit einer Verbindung der Formel R-Hal (IVg), worin R obige Bedeutung hat, z.B. ein Halogenketon, z.B. Chloraceton darstellt, in üblicher Weise erhalten werden.

Die neuen Verbindungen der Formel I können ebenfalls erhalten werden, indem man in einer Verbindung der Formel

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>



(V),

worin X_6 eine reduzierbare Gruppe der Formeln

$-CH = N - alk -$ (Va), bzw.

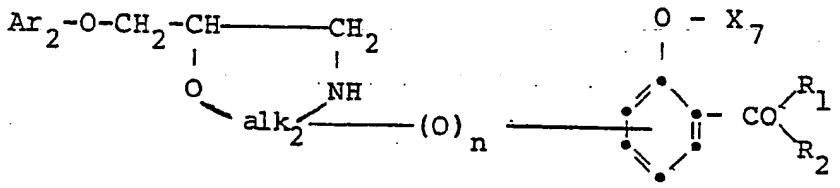
$-CH_2 - N = alk_1 -$ (Vb)

ist, wobei alk_1 für einen, dem Rest alk entsprechenden Alkylylidenrest steht und X_7 Wasserstoff oder einen unter den Bedingungen für die Reduktion von X_6 durch Wasserstoff ersetzbaren Rest darstellt, Ar_2 einem Rest Ar entspricht, jedoch gegebenenfalls anstelle von einem oder zwei Hydroxy eine oder zwei Gruppen OX_7, in welchen X_7 die vorstehend angegebene Bedeutung hat, trägt, und n Null oder 1 bedeutet, wobei stets X_6 eine reduzierbare Gruppe Va oder Vb ist, diese Gruppe reduziert und gleichzeitig die von Wasserstoff verschiedene Gruppe X_7 durch Wasserstoff ersetzt, und, wenn erwünscht, die anschliessend an das erste Verfahren genannten zusätzlichen Verfahrensschritte durchführt.

Eine hydrogenolytisch abspaltbare Gruppe X_7 ist in erster Linie eine α-Arylniederalkylgruppe, wie eine gegebenenfalls substituierte 1-Phenylniederalkylgruppe, worin Substituenten z.B. Niederalkoxy, wie Methoxy sein können, und ganz besonders Benzyl.

Schutzgruppen, die an den den Rest Ar_2 gegebenenfalls substituierenden Hydroxygruppen stehen, entsprechen den vorhin für X_7 genannten und mittels der beschriebenen Methoden abspaltbaren und durch Wasserstoff ersetzbaren Gruppen, wobei solche Gruppen im Zuge des beschriebenen Verfahrens gleichzeitig mit anderen Gruppen oder nachfolgend in einer getrennten Verfahrensmassnahme abgespalten werden.

Ausgangsstoffe der Formel V mit einer Gruppe X_6 der Formel Vb können auch in der isomeren Form von Ring-Tautomeren der Formel



(Vd)

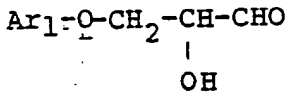
worin alk_2 der Bedeutung von alk_1 entspricht und das Sauerstoff- und Stickstoffatom des Ringes an das gleiche Kohlenstoffatome gebunden sind, vorliegen.

Eine Alkyl-ylidengruppe alk_1 ist z.B. Methin oder Aethyl-yliden, während eine Alkylidengruppe alk_2 z.B. Methylen, Aethyliden oder 1-Methyl-äthyliden darstellt.

Die Reduktion der Stickstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung in Ausgangsstoffen der Formel V, die als X_6 eine Gruppe Va oder Vb enthalten, während Ar_2, X_7 und n die unter der Formel V angegebene Bedeutung haben, zur Stickstoff-Kohlenstoff-Einfachbindung kann in an sich bekannter Weise, z.B. durch Behandeln mit katalytisch aktiviertem Wasserstoff, wie Wasserstoff in Gegenwart eines geeigneten Hydrierkatalysators, z.B. eines Nickel-, Platin- oder Palladiumkatalysators, erfolgen, wobei hydrogenolytisch abspaltbare Gruppen X_7 zugleich abgespalten und durch Wasserstoff ersetzt werden; oder man arbeitet mit einem geeigneten Hydridreduktionsmittel, wie einem Alkalimetallborhydrid, z.B. Natriumborhydrid. Bei Anwendung von Hydridreduktionsmittel können auch an Sauerstoff gebundene Acylreste von Carbonsäuren, wie z.B. der Essigsäure, als Reste X_7 vorliegen und im gleichen Arbeitsgang abgespalten werden.

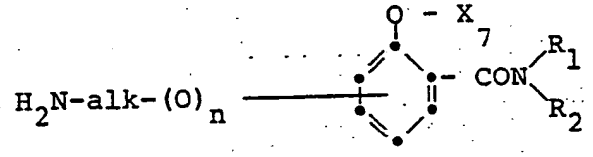
3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

Ein Ausgangsmaterial der Formel V kann in an sich bekannter Weise, gegebenenfalls in situ, d.h. unter den Bedingungen des beschriebenen Verfahrens, hergestellt werden. So kann man eine Verbindung der Formel



(Ve),

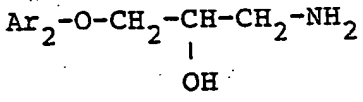
mit einem Amin der Formel



(Vf)

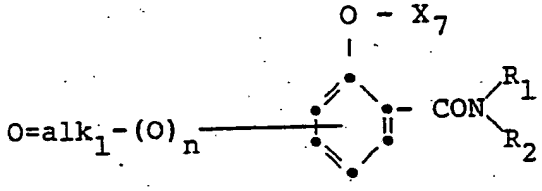
zu einem Ausgangsprodukt der Formel V mit der Gruppe X_6 der Formel Va umgesetzt werden.

Durch Umsetzung einer Verbindung der Formel



(Vh)

mit einer Carbonylverbindung der Formel

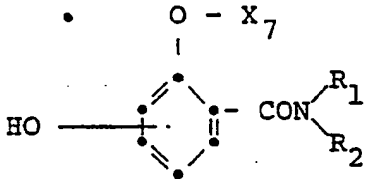


(Vi)

kann man zu Ausgangsstoffen der Formel V mit einer Gruppe X_6 der Formel (Vb) gelangen. Eine Modifizierung dieser Umsetzungen besteht darin, dass man eine einer Verbindung der Formel (Vh) entsprechende Dibenzylaminoverbindung, mit der Oxoverbindung der Formel (Vi) unter den reduzierenden Bedingungen des Verfahrens umsetzt. Hierbei verwendet man als Reduktionsmittel in erster Linie katalytisch aktivierten Wasserstoff, z.B. Wasserstoff in Gegenwart eines Schwermetallhydrierkatalysators oder eines Gemisches davon, wie eines Palladium- und/oder Platinkatalysators. Unter solchen Reaktionsbedingungen werden hydrogenoly-

tisch abspaltbare Gruppen X_7, z. B. Benzylgruppen, abgespalten, und gleichzeitig die Stickstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung zur entsprechenden Stickstoff-Kohlenstoff-Einfachbindung reduziert.

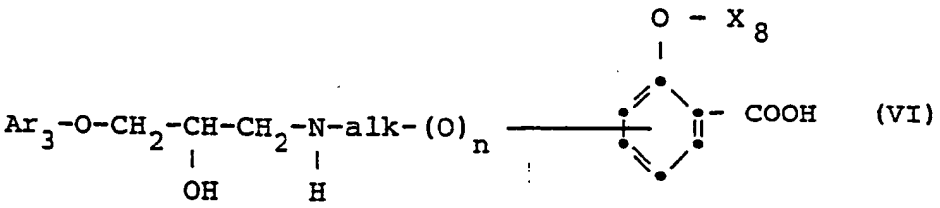
Oxoverbindungen der Formel (Vi) wiederum, worin n für 1 steht, sind z.B. durch Umsetzung einer Dihydroxyverbindung der Formel



(Vk)

mit einer Halogenalkanon-Verbindung der oben erläuterten Formel R - Hal (IVf), z.B. Chloraceton, in Gegenwart eines alkalischen Kondensationsmittels, etwa Kaliumcarbonat, oder einer organischen Base, wie Triäthylamin, erhältlich.

Die neuen Verbindungen der Formel I können ebenfalls erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel



(VI)

worin Ar_3 die Bedeutung von Ar hat, oder einen Rest Ar darstellt, der durch 1 bis 2 mittels Aminolyse in Hydroxy überführbare Gruppen substituiert ist, X_8 Wasserstoff oder eine mittels Aminolyse abspaltbare Gruppe bedeutet, oder ein reaktionsfähiges Derivat einer der in Formel VI definierten Carbonsäuren, mit einer Verbindung der Formel

$$HNR_1R_2 \qquad (VII)$$

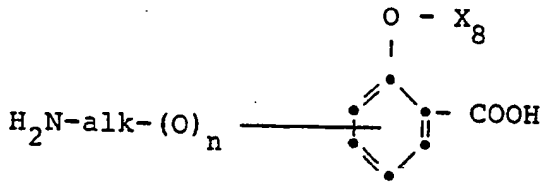
3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

umsetzt, und gleichzeitig gegebenenfalls vorhandene Reste X_8 abspaltet und durch Wasserstoff ersetzt, und wenn erwünscht die anschliessend an das erste Verfahren genannten zusätzlichen Verfahrensschritte durchführt.

Aminolytisch und insbesondere ammonolytisch abspaltbare Reste X_8 sind Acylreste von organischen Carbonsäuren, z.B. Aroyl, wie Benzoyl, oder Niederalkanoyl, wie Acetyl.

Reaktionsfähige Derivate der in Formel VI definierten Carbonsäuren sind z.B. die Halogenide, wie die Chloride oder Bromide, ferner die Azide, sowie Säureanhydride insbesondere gemischte Säureanhydride mit z.B. Niederalkancarbonsäuren, wie Essigsäure oder Propionsäure, Niederalkoxyalkancarbonsäuren, wie 2-Methoxyessigsäure. Reaktionsfähige Derivate von Carbonsäuren der Formel VI sind insbesondere Ester, z.B. mit Niederalkanolen, wie Methanol, Aethanol, Isopropanol, tert.-Butanol, ferner mit Arylniederalkanolen, etwa gegebenenfalls durch Niederalkyl, z.B. Methyl oder Niederalkoxy z.B. Methoxy, substituierter Benzylalkohol, oder Phenolen, die gegebenenfalls durch geeignete Substituenten aktiviert sind, z.B. durch Halogen, etwa 4-Halogen, wie 4-Chlor, Niederalkoxy etwa 4-Niederalkoxy wie 4-Methoxy, 4-Nitro oder 2,4-Dinitro, wie etwa 4-Chlorphenol, 4-Methoxyphenol, 4-Nitro- oder 2,4-Dinitrophenol, ferner mit Cycloalkanolen, wie etwa Cyclopentanol oder Cyclohexanol, die gegebenenfalls durch Niederalkyl, z.B. Methyl, substituiert sein können. Die Umsetzung wird in an sich bekannter Weise, üblicherweise in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels z.B. in einem Temperaturbereich von etwa -10° bis +50°C in einem geschlossenen Gefäss durchgeführt.

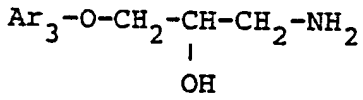
Die Ausgangsstoffe der Formel VI lassen sich in an sich bekannter Weise erhalten, indem man eine Verbindung der Formel (II), in der X_1 und Z_1 zusammen die Epoxygruppe bedeuten, mit einer Aminoverbindung der Formel



(Vla)

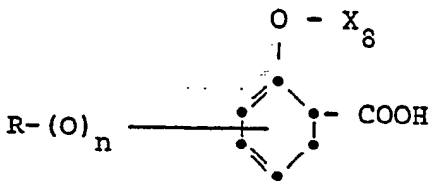
worin X_8 die angegebene Bedeutung hat, oder einem reaktionsfähigen Derivat davon, umsetzt.

Man kann ferner die durch Umsetzung einer Verbindung der Formel



(Vlb)

mit einer Carbonylverbindung der Formel

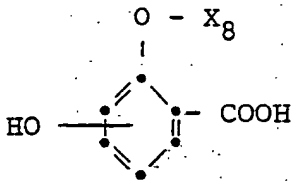


(Vlc)

worin R den einem Alkylenrest Alk entsprechenden, an der Stelle von dessen freier Valenz einen Oxorest enthaltenden Alkylrest bedeutet, gebildete Schiff'sche Base mit einem Borhydrid, etwa Natriumborhydrid reduzieren. Die Reduktion kann auch mittels aktiviertem Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, z.B. eines Platin-auf-Kohle-Katalysators erfolgen.

Carbonylverbindungen der Formel (Vlc) wiederum, worin n 1 bedeutet, können durch Umsetzung einer Verbindung der Formel

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>



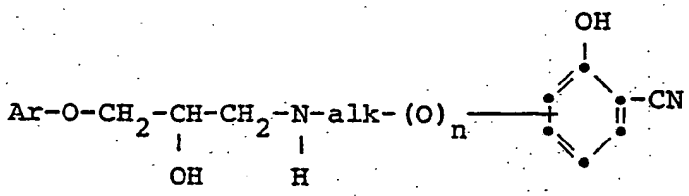
(IVh)

mit einer Verbindung der Formel

R-Hal (IVg),

worin Hal für Halogen, insbesondere Chlor steht, in an sich bekannter Weise erhalten werden.

Die neuen Verbindungen der Formel I können ebenfalls erhalten werden, indem man in einer Verbindung der Formel



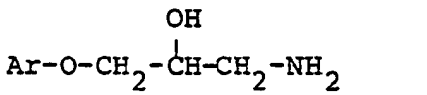
(VIII)

worin eine oder beide Hydroxygruppen und/oder im Rest Ar vorhandene Hydroxygruppen gegebenenfalls durch solche mittels Hydrolyse abspaltbaren und durch Wasserstoff ersetzbaren Gruppen geschützt sind, die unter den Bedingungen des Verfahrens abgespalten und durch Wasserstoff ersetzt werden, die Gruppe -CN mittels Hydrolyse in die Gruppe $-CONH_2$ und gleichzeitig gegebenenfalls geschützte Hydroxygruppen in freie Hydroxygruppen umwandelt, und, wenn erwünscht, die anschliessend an das erste Verfahren genannten zusätzlichen Verfahrensschritte durchführt.

Die obigen Reaktionen werden in an sich bekannter Weise durchgeführt. Die Hydrolyse wird in einem basischen oder vorteilhaferweise in einem sauren Medium, insbesondere in Gegenwart konzentrierter wässriger Mineralsäure, wie z.B. konz. Salzsäure, und wenn notwendig, unter Kühlen oder Erwärmen, z.B. in einem Temperaturbereich von etwa 0 bis 60°, vorzugsweise von etwa 40-50°, in einem offenen oder ge-

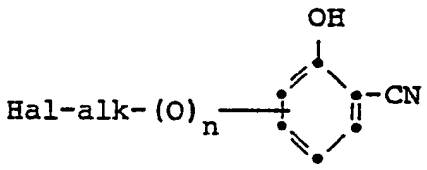
schlossenen Gefäss und/oder in einer Inertgasatmosphäre, z.B. in einer Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

Die Ausgangsstoffe der Formel VIII lassen sich z.B. durch Umsetzen einer Verbindung der Formel



(VIIIa)

mit einer Verbindung der Formel



(VIIIb)

worin Hal Chlor, Brom oder Jod darstellt, erhalten. Die Umsetzung wird vorteilhafterweise in Gegenwart eines basischen Mittels in an sich bekannter Weise durchgeführt.

Die Verbindung VIIIb wiederum kann durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf das dem Cyanid entsprechende Oxim erhalten werden. Dies geschieht zweckmässigerweise durch Kochen unter Rückfluss. Das Oxim kann seinerseits aus dem entsprechenden Aldehyd durch Kochen mit Hydroxylamin-hydrochlorid in Gegenwart von alkoholischer Sodalösung unter Rückfluss hergestellt werden. Der entsprechende Aldehyd wiederum kann durch Umsetzung von 2,4-Dihydroxybenzaldehyd mit einem α, ω-Dihalogenniederalkan, vorzugsweise in Gegenwart eines basischen Mittels hergestellt werden. Man kann aber auch in analoger Weise ein Hydroxysalicylonitril, z.B. das 2,4-Dihydroxybenzonitril [Chem.Ber. 24, 3657 (1891)] oder das 2,5-Dihydroxybenzonitril [Helv. Chim.Acta 30, 149, 153 (1947)] mit einem nicht-geminalen Dihalogenniederalkan zu einer Verbindung der Formel VIIIb umsetzen.

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

Bei der Auswahl des geeigneten obigen Verfahrens zur Herstellung von Verbindungen der Formel I muss darauf geachtet werden, dass vorhandene Substituenten, in erster Linie der Reste Ar, nicht umgewandelt oder abgespalten werden, falls solche Umwandlungen bzw. Abspaltungen nicht erwünscht sind. So können insbesondere funktionell abgewandelte Carboxylgruppen, wie veresterte oder amidierte Carboxylgruppen, sowie Cyangruppen, als Substituenten der Reste Ar während Solvolysen, insbesondere Hydrolysen, ferner auch bei Reduktionen an der Reaktion beteiligt sein und umgewandelt werden. Andererseits können gleichzeitige Umwandlungen von Substituenten erwünscht sein; z.B. können ungesättigte Substituenten, wie Niederalkenyl, unter den Bedingungen eines erfindungsgemäss eingesetzten Reduktionsverfahrens, z.B. zu Niederalkyl, reduziert werden.

In erhaltenen Verbindungen kann man im Rahmen der Definition der Verbindungen der Formel I in üblicher Weise verfahrensgemäss erhaltene Verbindungen in andere Endstoffe überführen, z.B. indem man geeignete Substituenten abwandelt, einführt oder abspaltet.

So kann man in erhaltenen Verbindungen ungesättigte Substituenten, wie Niederalkenyl, z.B. durch Behandeln mit katalytisch aktiviertem Wasserstoff, reduzieren.

Ferner kann man in erhaltenen Verbindungen mit halogensubstituierten Resten aromatischen Charakters das Halogen, z.B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines üblichen Hydrierkatalysators, wie Raney-Nickel oder Palladium auf Kohle, durch Wasserstoff ersetzen.

Freie Carboxylgruppen in den Resten Ar lassen sich in üblicher Weise verestern, beispielsweise durch Umsetzen mit einem entsprechenden Alkohol, vorteilhaft in Gegenwart einer Säure, wie einer Mineralsäure, z.B. Schwefelsäure oder Chlorwasserstoffsäure, oder in Gegenwart eines wasserbindenden Mittels, wie Dicyclohexylcarbodiimid, oder durch Umsetzen mit einer entsprechenden Diazoverbindung, z.B. Diazomethan. Die Veresterung kann auch durch Umsetzen eines Salzes, vorzugsweise eines Alkalimetallsalzes der Säure mit einem reaktionsfähigen veresterten Alkohol, z.B. einem entsprechenden Halogenid, wie Chlorid, durchgeführt werden.

Freie Carboxylgruppen lassen sich in üblicher Weise amidieren, beispielsweise durch Umsetzen mit Ammoniak, oder mit einem primären oder sekundären Amin, vorteilhaft in Gegenwart eines wasserbindenden Mittels, wie Dicyclohexylcarbodiimid, oder durch Ueberführen der Carboxylgruppe in eine Halogencarbonyl-, z.B. Chlorcarbonylgruppe, und dann Umsetzen mit Ammoniak oder mit einem primären oder sekundären Amin.

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

In Verbindungen, die eine veresterte Carboxylgruppe enthalten, kann diese in üblicher Weise, z.B. durch Hydrolyse, vorzugsweise in Gegenwart von starken Basen, wie einem Alkalimetallhydroxyd, z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxyd, oder starken Säuren, z.B. einer starken Mineralsäure, wie einer Halogenwasserstoffsäure, z.B. Chlorwasserstoffsäure oder Schwefelsäure, in eine freie Carboxylgruppe übergeführt werden.

In Verbindungen mit einer veresterten Carboxylgruppe als Substituent kann diese in üblicher Weise, z.B. durch Ammonolyse oder Aminolyse mit Ammoniak oder einem primären oder sekundären Amin in die entsprechende Carbamoylgruppe übergeführt werden.

Verbindungen mit einer Carbamoylgruppe und vorzugsweise von Wasserstoff verschiedenen Resten R_1 und R_2 können in üblicher Weise, z.B. durch Einwirkung wasserentziehender Mittel, wie Phosphorpentoxid oder Phorphoroxychlorid, vorzugsweise bei höheren Temperaturen zu den entsprechenden Cyanverbindungen dehydratisiert werden.

Verbindungen, die einen Cyansubstituenten enthalten, können in üblicher Weise, z.B. in Gegenwart konzentrierter wässriger Mineralsäuren oder Alkalimetallhydroxiden, zu den entsprechenden Carbamoyl- oder direkt zu den Carboxylverbindungen verseift werden.

Verbindungen mit einer Cyangruppe als Substituenten können in üblicher Weise, z.B. durch Addition von Alkoholen in Gegenwart einer wasserfreien Säure, wie Chlorwasserstoff, und nachträglicher Hydrolyse des entstandenen Imidoesters zu den entsprechenden Verbindungen mit veresterten Carboxylgruppen alkoholysiert werden.

Wie bei den Herstellungsverfahren muss auch bei der Durchführung der Zusatzschritte darauf geachtet werden, dass unerwünschte Nebenreaktionen, welche die Umwandlung zusätzlicher Gruppierungen zur Folge haben können, nicht eintreten.

Die oben beschriebenen Reaktionen können gegebenenfalls gleichzeitig oder nacheinander, ferner in beliebiger Reihenfolge durchgeführt werden. Falls notwendig, erfolgen sie in Anwesenheit von Verdünnungsmitteln, Kondensationsmitteln und/oder katalytisch wirkenden Mitteln, bei erniedrigter oder erhöhter Temperatur, im geschlossenen Gefäss unter Druck und/oder in einer Inertgasatmosphäre.

Je nach den Verfahrensbedingungen und Ausgangsstoffen erhält man die neuen Verbindungen in freier Form oder in der ebenfalls von der Erfindung umfassten Form ihrer Salze, wobei die neuen Verbindungen oder Salze davon auch als Hemi-, Mono-, Sesqui- oder Polyhydrate davon vorliegen können. Säureadditionssalze der neuen Verbindungen können in an sich bekannter Weise, z.B. durch Behandeln mit basischen Mitteln, wie Alkalimetallhydroxiden, -carbonaten oder -hydrogencarbonaten oder Ionenaustauschern, in die freien Verbindungen übergeführt werden. Andererseits können erhaltene freie Basen mit organischen oder anorganischen Säuren, z.B. mit den genannten Säuren, Säureadditionssalze bilden, wobei zu deren Herstellung insbesondere solche Säuren verwendet werden, die sich zur Bildung von pharmazeutisch annehmbaren Salzen eignen.

Diese oder andere Salze, insbesondere Säureadditionssalze der neuen Verbindungen, wie z.B. Oxalate oder Perchlorate, können auch zur Reinigung der erhaltenen freien Basen dienen, indem man die freien Basen in Salze

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

überführt, diese abtrennt und reinigt, und aus den Salzen wiederum die Basen freisetzt.

Die neuen Verbindungen können je nach der Wahl der Ausgangsstoffe und Arbeitsweisen, als optische Antipoden oder Racemate, oder sofern sie mindestens zwei asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, auch als Racematgemische vorliegen. Die Ausgangsstoffe können auch als bestimmte optische Antipoden eingesetzt werden.

Erhaltene Racematgemische können auf Grund der physikalisch-chemischen Unterschiede der Diastereoisomeren in bekannter Weise, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in die beiden stereoisomeren (diastereomeren) Racemate aufgetrennt werden.

Erhaltene Racemate lassen sich nach an sich bekannten Methoden in die Antipoden zerlegen, z.B. durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, durch Behandeln mit geeigneten Mikroorganismen oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen Salzgemisches, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, in die diastereomeren Salze, aus denen die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure, Di-O,O'-(p-Toluoyl)-weinsäure, Aepfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Vorteilhaft isoliert man den wirksameren der beiden Antipoden.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, nach denen man von einer auf orgendeiner Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden Verfahrensschritte durchführt, oder das Verfahren auf irgendeiner Stufe abbricht, oder bei denen man einen Ausgangsstoff unter den Reaktionsbedingungen bildet, oder bei denen eine Reaktionskomponente gegebenenfalls in Form ihrer Salze vorliegt.

Zweckmässig verwendet man für die Durchführung der erfindungsgemässen Reaktionen solche Ausgangsstoffe, die zu den eingangs besonders erwähnten Gruppen von Endstoffen und besonders zu den speziell beschriebenen oder hervorgehobenen Endstoffen führen.

Die Ausgangsstoffe sind bekannt oder können, falls sie neu sind, nach an sich bekannten Methoden, wie oben, z.B. analog wie in den Beispielen beschrieben, erhalten werden. Neue Ausgangsstoffe bilden ebenfalls einen Gegenstand der Erfindung. Die Erfindung betrifft auch verfahrensgemäss erhältliche Zwischenprodukte.

Die neuen Verbindungen können z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche eine pharmakologisch wirksame Menge der Aktivsubstanz, gegebenenfalls zusammen mit pharmazeutisch verwendbaren Trägerstoffen enthalten, die sich zur enteralen, z.B. oralen, oder parenteralen Verabreichung eignen, und anorganisch oder organisch, fest oder flüssig sein können. So verwendet man Tabletten oder Gelatinekapseln, welche den Wirkstoff zusammen mit Verdünnungsmitteln, z.B. Laktose, Dextrose, Sukrose, Mannitol, Sorbitol, Cellulose und/oder Glycerin und/oder Schmiermitteln, z.B. Kieselerde, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium-

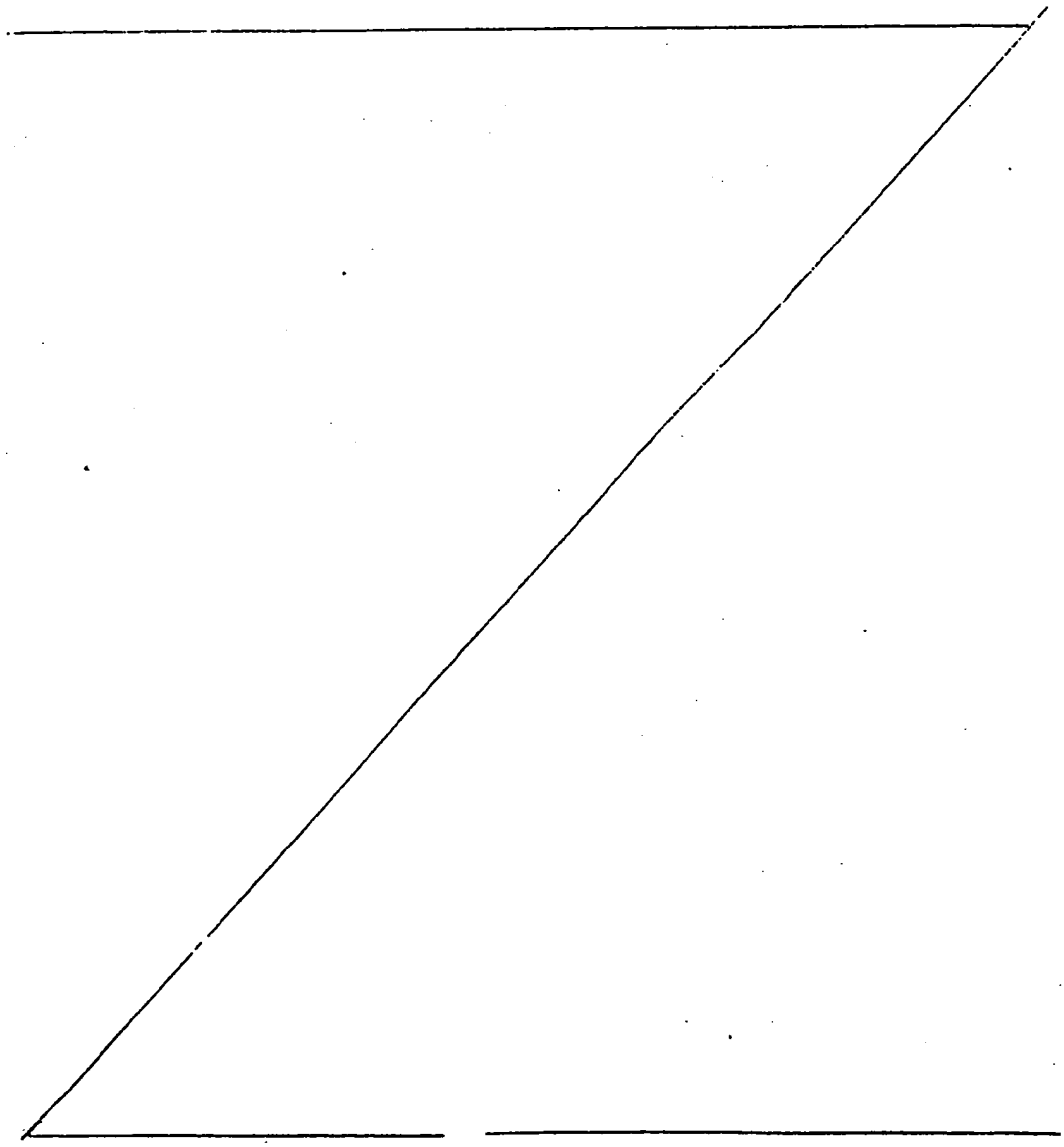
3NSDOCID: <EP__0015505A1_I_>

oder Calciumstearat, und/oder Polyäthylenglykol, aufweisen. Tabletten können ebenfalls Bindemittel, z.B. Magnesiumaluminiumsilikat, Stärken, wie Mais-, Weizen-, Reis- oder Pfeilwurzstärke, Gelatine, Traganth, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und, wenn erwünscht, Sprengmittel, z.B. Stärken, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat, und/oder Brausemischungen, oder Adsorptionsmittel, Farbstoffe, Geschmackstoffe und Süssmittel enthalten. Ferner kann man die neuen pharmakologisch wirksamen Verbindungen in Form von parenteral verabreichbaren Präparaten oder von Infusionslösungen verwenden. Solche Lösungen sind vorzugsweise isotonische wässerige Lösungen oder Suspensionen, wobei diese z.B. bei lyophilisierten Präparaten, welche die Wirksubstanz allein oder zusammen mit einem Trägermaterial, z.B. Mannit, enthalten, vor Gebrauch hergestellt werden können. Die pharmazeutischen Präparate können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe, z.B. Konservier-, Stabilisier-, Netz- und/oder Emulgiermittel, Löslichkeitsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Druckes und/oder Puffer enthalten. Die vorliegenden pharmazeutischen Präparate, die, wenn erwünscht, weitere pharmakologisch wirksame Stoffe enthalten können, werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren, hergestellt und enthalten von etwa 0,1 % bis 100 %, insbesondere von etwa 1 % bis etwa 50 %, Lyophilisate bis zu 100 % des Aktivstoffes.

Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter und/oder individuellen Zustand abhängen. So liegen die täglich ...

in einer oder mehreren, vorzugsweise höchstens 4 Einzeldosen zu verabreichenden Dosen bei oraler Applikation an Warmblüter für β-Rezeptoren-Blocker der Formel I zwischen 0,03 und 3 mg/kg und für Warmblüter von etwa 70 kg vorzugsweise zwischen etwa 0,004 und etwa 0,08 g, und für β-Rezeptoren-Stimulatoren der Formel I zwischen 0,01 und 1 mg/kg bzw. zwischen etwa 0,002 und etwa 0,04 g.

Die folgenden Beispiele dienen zur Illustration der Erfindung; Temperaturen werden in Celsiusgraden angegeben.



3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

Beispiel 1: 21 g rohes 1-[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyläthyl]-benzylamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol, gelöst in 170 ml Methanol, werden unter Zusatz von 2 g Pd/C-Katalysator (5%) bei Normalbedingungen bis zum Stillstand der Wasserstoff-Aufnahme hydriert. Durch Filtration und Eindampfen der Lösung erhält man ein Oel, das beim Verreiben mit Toluol kristallisiert. Nach Umkristallisation des kristallinen Rückstandes aus Aethylacetat schmilzt das erhaltene 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthylamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol bei 117-125°,
(Gemisch der Diastereomeren)

Der Ausgangsstoff wird auf folgende Weise hergestellt:

1a) Nach der von Irvine et al., Synthesis 1972, 568 beschriebenen Methode wird 2,5-Dihydroxy-benzamid unter Verwendung eines Ueberschusses von Aceton in 2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-6-hydroxy-4H-1,3-benzoxazin-4-on vom Smp. 215-216° übergeführt.

1b) 70 g 2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-6-hydroxy-4H-1,3-benzoxazin-4-on werden in 400 ml Acetonitril mit 100 g Kaliumcarbonat und 32 ml Chloraceton 30 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Zusatz von weiteren 3,2 ml Chloraceton wird das Reaktionsgemisch während weiteren 15-20 Stunden erhitzt. Das noch warme Reaktionsgemisch wird filtriert, der Rückstand mit Aceton gründlich gewaschen und das vereinigte Filtrat eingedampft. Der kristalline Rückstand wird aus Toluol umkristallisiert und ergibt das 2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-6-(2-oxopropoxy)-4H-1,3-benzoxazin-4-on vom Smp. 125-126°.

1c) 74 g rohes, gemäss Beispiel 1b) erhaltenes 2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-6-(2-oxo-propoxy)-4H-1,3-benzoxazin-4-on werden in einem Gemisch von 150 ml Dioxan und 450 ml 2-n. Salzsäure 45 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der kristalline Rückstand mit Wasser verrieben und dann abgesaugt. Durch Umkristallisation aus Isopropanol erhält man das 5-(2-Oxo-propoxy)-Salicylamid vom Smp. 152-154°.

1d) Eine Lösung von 104,5 g 5-(2-Oxo-propoxy)-salicylamid in 1000 ml Methanol wird mit 55 g Benzylamin und 1,25 g conc. Schwefelsäure versetzt und in Anwesenheit von 3,0 g Pt/C-Katalysator bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck bis zur Aufnahme von 1 Aequivalent Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, die Lösung mit ca. 10 g pulverisiertem Calciumcarbonat verrührt, nochmals filtriert und eingedampft. Das verbleibende Oel kristallisiert aus Isopropanol. Nochmalige Umkristallisation aus Isopropanol ergibt 5-[2-(Benzylamino)-propoxy]-salicylamid vom Smp. 102-104°.

1e) Eine Lösung von 10,2 g 1-(2,3-Epoxy-propoxy)-4-(2-methoxyäthoxy)-benzol und 11,0 g 5-[2-(Benzylamino)-propoxy]-salicylamid in 200 ml Isopropanol wird 24 Stunden am Rückfluss gekocht. Durch Eindampfen der Lösung erhält man rohes 1-[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthyl]-benzylamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol als Oel, welches roh zur Debenzylierung eingesetzt wird.

Beispiel 2: 6,1 g rohes 1-[N-[2-(4-Carbamoyl-3-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthyl]benzylamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol werden analog Beispiel 1 hydriert und aufgearbeitet. Man erhält so nach Umkristalli-

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

sation aus Isopropanol das 1-[2-(4-Carbamoyl-3-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthylamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol als Diastereomerengemisch vom Smp. 120-121°.

Der Ausgangsstoff wird auf folgende Weise hergestellt:

2a) Aus 2,4-Dihydroxy-benzamid erhält man analog Beispiel 1a) das 2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-7-hydroxy-4H-1,3-benzoxazin-4-on vom Smp. 249-251°.

2b) Analog Beispiel 1b) erhält man aus 168 g 2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-7-hydroxy-4H-1,3-benzoxazin-4-on, 305 g Kaliumcarbonat und 88 ml Chloraceton in 1,2 Liter Acetonitril durch Kochen während 28 Stunden und nachfolgenden Aufarbeiten das 2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-7-(2-oxo-propoxy)-4H-1,3-benzoxazin-4-on vom Smp. 160-162° (aus Isopropanol).

2c) 75 g rohes 2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-7-(2-oxo-propoxy)-4H-1,3-benzoxazin-4-on und 32 g Benzylamin, gelöst in 1000 ml Methanol werden unter Zusatz von 0,75 g konz. Schwefelsäure und 1,6 g Pt/C-Katalysator (5%) bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme unter Normalbedingungen hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdampfen des Lösungsmittels wird der ölige Rückstand zwischen 300 ml Aethylacetat und 500 ml 2-n. Salzsäure verteilt. Aus der wässrigen Phase isoliert man durch Alkalischstellen mit conc. Ammoniak (Eiskühlung) und Extraktion mit Aethylacetat rohes 2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-7-[(2-benzylamino)-propoxy]-4H-1,3-benzoxazin-4-on als Oel, welches roh weiterverwendet werden kann.

2d) Ein Gemisch von 100 g rohem 2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-7-[(2-benzylamino)-propoxy]-4H-1,3-benzoxazin-4-on, 100 ml Isopropanol und 100 ml Isopropylamin wird 1 Stunde am Rückfluss gekocht und dann eingedampft. Das verbleibende Oel kristallisiert beim Verreiben mit Aether. Die Kristalle werden abgenutscht und mit wenig Isopropanol gewaschen. Man erhält so 4-[2-(Benzylamino)-propoxy]-salicylamid vom Smp. 121-123°.

2e) Analog Beispiel 1e) erhält man unter Verwendung von 4-[2-(Benzylamino)-propoxy]-salicylamid anstelle des 5-Derivates das 1-[N-[2-(4-Carbamoyl-3-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthyl]-benzylamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol als Oel, welches roh zur Debenzylierung eingesetzt wird.

Beispiel 3: Analog Beispiel 2 erhält man durch Debenzylieren von 22 g rohem 1-[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-benzylamino]-3-[2-[N-(2-hydroxyäthyl)-carbamoylmethoxy]-phenoxy]-2-propanol das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[2-[N-(2-hydroxyäthyl)-carbamoylmethoxy]-phenoxy]-2-propanol vom Smp. 157-159°. Es bildet ein Hydrochlorid vom Smp. 126-127° (aus Isopropanol-Wasser 1:1).

Der Ausgangsstoff wird auf folgende Weise erhalten:

3a) Ein Gemisch von 48,2 g 2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-6-hydroxy-4H-1,3-benzoxazin-4-on, 70 g Kaliumcarbonat und 250 ml 1,2-Dibromäthan wird unter Rühren und Rückfluss während 4 Stunden gekocht. Das breiartige Reaktionsgemisch wird 3-4 mal mit je 1 Liter Methanol heiss extrahiert, die vereinigten Methanol-Extrakte eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Man erhält das 6-(2-Brom-äthoxy)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-4H-1,3-benzoxazin-4-on vom Smp. 190-195°.

3NSDOCID: <EP__0015505A1_I_>

3b) Ein Gemisch von 60 g 6-(2-Bromäthoxy)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-4H-1,3-benzoxazin-4-on und 110 ml Benzylamin wird in einem Bad von 80° während 30 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wird hierauf unter Eiskühlung mit conc. Salzsäure auf pH 3-4 gebracht und kristallisieren gelassen. Nach 2-4 Stunden werden die Kristalle abgesaugt, mit je 50 ml Wasser und Aethylacetat gewaschen und getrocknet. Das so erhaltene 5-[(2-Benzylamino)-äthoxy]-salicylamid-hydrochlorid schmilzt bei 214-216°. Die daraus freigesetzte Base schmilzt bei 107-108° (aus Aethylacetat-Aether).

3c) 12 g [2-(2,3-Epoxy-propoxy)-phenoxy]-N-(2-hydroxy-äthyl)-acetamid und 11,5 g 5-[(2-Benzylamino)-äthoxy]-salicylamid werden in 70 ml Isopropanol 18-24 Stunden unter Rückfluss gekocht. Der ölige Eindampfrückstand wird roh zur Debenzylierung eingesetzt.

Beispiel 4: 21 g rohes 1-[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-benzylamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol werden analog Beispiel 1 hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoff-Aufnahme wird das Produkt in heissem Methanol gelöst und der Katalysator abfiltriert. Durch Eindampfen der methanolischen Lösung erhält man das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)- phenoxy]-2-propanol als Kristalle vom Smp. 157-158°. Es bildet neutrales Fumarat vom 150-151° (aus Methanol-Aceton).

Der Ausgangsstoff kann auf folgende Weise hergestellt werden:

4a) Eine Lösung von 9 g 1-(2,3-Epoxy-propoxy)-4-(2-methoxy-äthoxy)-benzol und 8,6 g 5-[(2-Benzylamino)-äthoxy]-salicylamid in 60 ml Isopropanol wird 24 Stunden unter

Rückfluss erhitzt. Das durch Eindampfen erhaltene Rohprodukt wird zwischen 50 ml 2-n. Salzsäure und 100 ml Aether verteilt. Die Wasserphase wird abgetrennt und unter Eiskühlung mit conc. Ammoniaklösung alkalisch gestellt. Durch Extraktion mit ca. 300 ml Aethylacetat, Trocknen ($MgSO_4$) und Eindampfen wird das rohe 1-[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-benzylamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol als Oel isoliert und ohne weitere Reinigung zur Debenzylierung eingesetzt.

Beispiel 5: Analog Beispiel 4 und 4a werden hergestellt:

das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-phenoxy-2-propanol vom Smp. 154-156° (aus Methanol),

das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[4-[2-(methoxycarbonylamino)-äthoxy]-phenoxy]-2-propanol vom Smp. 150-151° (aus Methanol),

das 1-(4-Acetamido-phenoxy)-3-[2-(3-carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-2-propanol vom Smp. 185° (aus Methanol),

das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(2-methyl-phenoxy)-2-propanol vom Smp. 129-130° (aus Isopropanol),

das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(3-methyl-phenoxy)-2-propanol vom Smp. 154-155° (aus Methanol),

das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-äthylamino]-3-(2-methyl-indol-4-yloxy)-2-propanol vom Smp. 180-194° (aus Aethylacetat),

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

das 5-[3-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-2-hydroxy-propoxy]-1,2,3,4-tetrahydro-2,3-cis-naphthalindiol als Diastereomerengemisch vom Smp. 108-118° (aus Methanol),

das 4-[2-Hydroxy-3-[(3-carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-propoxy]-phenylacetamid vom Smp. 149-151° (aus Methanol); eine andere Kristallmodifikation hat den Smp. 181-182° (aus Dimethylformamid-Wasser),

das 4-[2-Hydroxy-3-[(3-carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-propoxy]-phenoxyacetamid vom Smp. 168-170° (aus DMF-Wasser),

der N-[-4-[2-Hydroxy-3-[(3-carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-propoxy]-phenyl]-N',N'-dimethylharnstoff vom Smp. 140-142° (Zers.) (aus Methanol),

das 1-(4-Butyroylamino-2-acetyl-phenoxy)-3-[2-(3-carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-2-propanol,

das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(2-methoxy-phenoxy)-2-propanol vom Smp. 125-126° (aus Methanol),

das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(2,3-dimethyl-phenoxy)-2-propanol vom Smp. 129-131° (aus Methanol),

das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[2-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol als Hydrochlorid vom Smp. 157-160° (aus Methanol-Aceton),

das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[3-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol,

das 1-(2-Carbamoylphenoxy)-3-[2-(3-carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-2-propanol als Hydrochlorid vom Smp. 149-152° (aus Methanol),

das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[2-(pyrrol-1-yl)-phenoxy]-2-propanol vom Smp. 138-140° (sintert ab 135°),

das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(3-trifluormethyl-phenoxy)-2-propanol vom Smp. 195-196° (aus Methanol),

das 1-(2-Acetyl-phenoxy)-3-[2-(3-carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-2-propanol vom Smp. 122-124° (aus Isopropanol),

das 1-[4-[2-(Acetamido)-äthoxy]-phenoxy]-3-[2-(3-carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-2-propanol als Hydrochlorid vom Smp. 191-192° (aus Methanol),

das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(3-methyl-pyridin-2-yloxy)-2-propanol vom Smp. 147-148° (aus Methanol),

das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(3-methyl-4-methylsulfonylphenoxy)-2-propanol vom Smp. 128-131° (aus Acetonitril),

das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(1-naphthyloxy)-2-propanol vom Smp. 131-134° (aus Isopropanol).

Beispiel 6: Analog Beispiel 2 und 2e erhält man aus 10,5 g 4-[(2-Benzylamino)-propoxy]-salicylamid und 8,5 g 3,4-Dihydro-5-(2,3-epoxy-propoxy)-2-(1H)-chinolinon und Debenzylierung des Reaktionsproduktes das 5-[3-[2-(4-Carbamoyl-3-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthylamino]-2-hydroxy-propoxy]-3,4-dihydro-2(1H)-chinolinon als Diastereomeren-Gemisch, das ein Hydrochlorid vom Smp. 239-245° bildet (aus Methanol).

Beispiel 7: Eine Lösung von 16 g rohem 1-[N-[3-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenyl)-propyl]-benzylamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol wird analog Beispiel 1 hydriert.

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

Die Hydrierlösung wird mit einer Lösung von Salzsäure-gas in Methanol neutralisiert, eingedampft und aus Aceton kristallisiert. Man erhält so das 1-[3-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenyl)-propylamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol als Hydrochlorid vom Smp. 194-200°.

Das Ausgangsmaterial kann auf folgende Weise hergestellt werden:

7a) 3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäure wird über das gemischte Anhydrid mit Benzylamin in das 3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäure-N-benzylamid (Smp. 115-116°) überführt.

7b) Kolbe-Synthese (CO_2, 180°, 4 Stunden, 55 bar) mit dem Natrium-Salz der nach 7a) hergestellten Verbindung führt zum 3-(3-Carboxy-4-hydroxy-phenyl)-propionsäure-N-benzylamid vom Smp. 180-181°.

7c) Veresterung mit Methanol-Schwefelsäure am Rückfluss während 48 Stunden ergibt das 3-(3-Methoxycarbonyl-4-hydroxy-phenyl)-propionsäure-N-benzylamid vom Smp. 139-140° (aus Aethylacetat).

7d) Umsetzung mit Benzylbromid-Kaliumcarbonat in Aceton (15 Stunden Rückfluss) führt zum 3-(4-Benzyloxy-3-methoxycarbonyl-phenyl)-propionsäure-N-benzylamid als gelbliches Oel.

7e) Selektive Reduktion der Amid-Gruppe mit Diboran in Tetrahydrofuran (48 Stunden, 20-25°) und milde katalytische Debenzylierung des Produktes (Pd/C-Katalysator 5% 15-20° in Methanol) ergeben N-[3-(4-Hydroxy-3-methoxycarbonyl-phenyl)-propyl]-benzylamin vom Smp. 75-77° (aus Isopropanol)

7f) Eine Lösung von 27 g N-[2-(4-Hydroxy-3-methoxy-carbonyl-phenyl)-propyl]-benzylamin in 100 ml Dioxan wird mit 200 ml konz. Ammoniak versetzt und 3-4 Tage bei 20-30° stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, zwischen Wasser und Aethylacetat verteilt und die organische Phase abgetrennt. Uebliche Aufarbeitung ergibt rohes N-[3-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenyl)-propyl]-benzylamin als Oel welches ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet wird.

7g) Eine Lösung von 6,7 g 1-(2,3-Epoxy-propoxy)-4-(2-methoxyäthoxy)-benzol und 8,5 g N-[3-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenyl)-propyl]-benzylamin in 70 ml Isopropanol wird 18 Stunden am Rückfluss gekocht und hierauf eingedampft. Das so erhaltene rohe 1-[N-[3-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenyl)-propyl]-benzylamino]-3-[4-(2-methoxyäthoxy)-phenoxy]-2-propanol wird roh zur Debenzylierung eingesetzt.

Beispiel 8: Eine Lösung von 5 g rohem 1-[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthyl]-benzylamino]-3-(4-benzyloxy-phenoxy)-2-propanol (angereichert an Diastereomeren-Paar A) in 50 ml Methanol wird unter Normalbedingungen in Anwesenheit von 0,5 g Pd/C-Katalysator (5%) bis zur Aufnahme von 2 Aequivalenten Wasserstoff hydriert, worauf die Hydrierung zum Stillstand kommt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, im Filtrat werden 0,52 g Fumarsäure aufgelöst und die Lösung auf ca. 10 ml eingeengt. Nach längerem Stehen bilden sich Kristalle des neutralen Fumarats von 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthylamino]-3-(4-hydroxy-phenoxy)-2-propanol vom Smp. 195-198° (reines Enantiomerenpaar A).

Auf analoge Weise lässt sich durch Debenzylierung von angereichertem Enantiomerenpaar B das Fumarat des reinen Enantiomerenpaares B vom Smp. 181-185° herstellen.

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

Die Ausgangsstoffe können auf folgende Weise erhalten werden:

8a) Eine Lösung von 49,8 g 2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-6-(2-oxo-propoxy)-4H-1,3-benzoxazin-4-on und 21,4 g Benzylamin in 700 ml Methanol wird unter Zusatz von 0,5 g konz. Schwefelsäure und 3 g Pt/C-Katalysator (5%) bis zur Aufnahme der äquivalenten Menge Wasserstoff hydriert. Aufarbeitung analog Beispiel 1d) ergibt das 6-(2-Benzylamino-propoxy)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-4H-1,3-benzoxazin-4-on vom Smp. 127-129° (aus Isopropanol).

8b) Eine Lösung von 15,4 g Benzyl-[4-(2,3-epoxy-propoxy)-phenyl]-äther und 17,0 g 6-(2-Benzylaminopropoxy)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-4H-1,3-benzoxazin-4-on in 100 ml Isopropanol wird 24 Stunden am Rückfluss gekocht, filtriert und eingedampft.Das Verreiben des Eindampfrückstandes mit ca. 200 ml Aether führt zur Kristallisation des 1-[N-[2-(2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-4-oxo-4H-1,3-benzoxazin-6-yloxy)-1-methyl-äthyl]-benzylamino]-3-(4-benzyloxy-phenoxy)-2-propanols vom Smp. 149-160° (in dem das Enantiomerenpaar A angereichert ist).

Durch das Eindampfen der Aetherlösung und Umkristallisation aus wenig Isopropanol erhält man nach mehrtägigem Stehen Kristalle vom Smp. 59-62° (Reste bis 140°). Die nicht mehr kristallisierende Mutterlauge wird abgetrennt. Sie enthält das Enantiomerenpaar B in angereicherter Form.

8c) 5,2 g der unter 8b) erwähnten Kristalle vom Smp. 149-160° werden in einer Mischung von 20 ml Isopropylamin und 40 ml Isopropanol 1 Stunde unter Rückfluss gekocht und anschliessend eingedampft. Das so als Oel erhaltene

rohe 1-[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthyl]-benzylamino]-3-(4-benzyloxy-phenoxy)-2-propanol (5 g) enthält das Enantiomerenpaar A angereichert und wird ohne weitere Reinigung zur Debenzylierung verwendet.

Auf analoge Weise wird mit dem das Enantiomerenpaar B angereichert enthaltenden Oel aus Beispiel 8b) verfahren.

Beispiel 9: Eine Lösung von 18,0 g rohem 1-[2-(2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-4-oxo-4H-1,3-benzoxazin-6-yloxy)-1-methyl-äthylamino]-3-(4-methylcarbamoyl-phenoxy)-2-propanol in 300 ml Methanol wird mit 80 ml Isopropylamin versetzt und 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und das verbleibende Oel aus 80 ml Isopropanol kristallisiert. Man erhält das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthylamino]-3-(4-methylcarbamoyl-phenoxy)-2-propanol vom Smp. 172-175° (Diastereomeren-Gemisch).

Die Ausgangsstoffe können auf folgende Weise erhalten werden:

9a) Eine Lösung von 13,6 g 6-(2-Benzylamino-propoxy)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-4H-1,3-benzoxazin-4-on und 10,4 g 4-(2,3-Epoxy-propoxy)-N-methyl-benzamid in 80 ml Isopropanol werden 30 Stunden am Rückfluss gekocht. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird zwischen Aether und 2-n. Salzsäure verteilt. Die saure, wässrige Phase wird abgetrennt, und unter Eiskühlung mit ca. 10% wässriger Ammoniak-Lösung alkalisch gestellt und mit Aethylacetat extrahiert. Durch Abtrennen, Trocknen ($MgSO_4$) und Eindampfen des Aethylacetat-Extraktes erhält man das rohe 1-[N-[2-(2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-4-oxo-4H-1,3-benzoxazin-6-yloxy)-1-methyl-äthyl]-benzylamino]-3-

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

(4-methylcarbamoyl-phenoxy)-2-propanol als Oel, das ohne weitere Reinigung zur katalytischen Debenzylierung verwendet werden kann.

9b) Das gemäss 9a) erhaltene Produkt wird in 300 ml Methanol gelöst und unter Zusatz von 2,8 g Pd/C-Katalysator (5%) und einem weiteren Zusatz von 1,4 g Katalysator bis zur Beendigung der Wasserstoff-Aufnahme hydriert. Die nach Abfiltrieren des Katalysators erhaltene methanolische Lösung von 1-[2-(2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-4-oxo-4H-1,3-benzoxazin-6-yloxy)-1-methyl-äthylamino]-3-(4-methylcarbamoyl-phenoxy)-2-propanol wird direkt weiter verarbeitet.

Beispiel 10: Genau analog der in Beispiel 9 beschriebenen Methode erhält man unter Verwendung von 4-(2,3-Epoxypropoxy)-(2-methoxyäthyl)-benzol das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthylamino]-3-[4-(2-methoxyäthyl)-phenoxy]-2-propanol als Diastereomerengemisch vom Smp. 139-142° (aus Aethylacetat).

Beispiel 11: Ein Gemisch von 9,0 g 6-(2-Bromäthoxy)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-4H-1,3-benzoxazin-4-on und 14,5 g 1-(2-Allyloxy-phenoxy)-3-amino-2-propanol wird während 1 Stunde in einem Bad von 110-120° gerührt. Die Schmelze wird hierauf mit 100 ml Isopropanol ausgekocht, die Lösung filtriert und eingedampft. Der Eindampfrückstand wird zwischen 400 ml Aethylacetat und 50 ml 2-n. Kaliumbicarbonat-Lösung verteilt. Aus der Aethylacetat-Lösung wird durch Eindampfen und fraktionierte Kristallisation das 1-(2-Allyloxy-phenoxy)-3-[2-(3-carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-2-propanol vom Smp. 147-148° (aus Isopropanol) erhalten. Das neutrale Fumarat der Verbindung schmilzt bei 136-137° (aus Methanol).

Beispiel 12: Ein Gemisch von 11,2 g 1-(2-Allyloxy-phenoxy)-3-amino-2-propanol und 10,5 g 5-(2-Oxo-propoxy)-salicylamid wird in 200 ml Toluol unter Zusatz von einigen Tropfen Essigsäure am Wasserabscheider gekocht. Nach Aufhören der Wasserabspaltung (~2-3 Stunden) wird die Lösung eingedampft, der dunkelrote Rückstand in 300 ml Aethanol gelöst und portionenweise unter Rühren mit insgesamt 5,7 g Natriumborhydrid versetzt. Die Temperatur steigt hierbei bis 36°. Das Reaktionsgemisch wird noch 2 Stunden bei 20-30° weitergerührt und über Nacht stehen gelassen. Unter Eiskühlung wird es dann mit ca. 6-n. Salzsäure auf pH 3-4 gebracht, filtriert und eingedampft. Der Eindampfrückstand wird zwischen je 100 ml Wasser und Aethylacetat verteilt, die Wasserphase wird abgetrennt, mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt und mit 200 ml Aethylacetat extrahiert. Aufarbeiten der organischen Phase führt zum rohen, öligen 1-(2-Allyloxy-phenoxy)-3-[2-(3-carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthylamino]-2-propanol als Enantiomeren-Gemisch. Durch langsames Kristallisieren aus Isopropanol erhält man die beiden reinen Enantiomeren-Paare vom Smp. 123-125°, bzw. 98-102°.

Beispiel 13: Ein Gemisch von 6,5 g 5-(2-Bromäthoxy)-salicylamid und 8,9 g 1-(2-Allyloxy-phenoxy)-3-amino-2-propanol wird in einem Oelbad von 100° geschmolzen und magnetisch während 1 Stunde gerührt. Die Aufarbeitung analog Beispiel 11 ergibt 1-(2-Allyloxy-phenoxy)-3-[2-(3-carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-2-propanol vom Smp. 147-148° (aus Isopropanol)

Die als Ausgangsmaterial verwendete Salicylamid-Verbindung kann auf folgende Weise erhalten werden:

3NSDOCID: <EP__0015505A1_I_>

13a) 30,0 g 6-(2-Bromäthoxy)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-4H-1,3-benzoxazin-4-on werden in einem Gemisch von 100 ml Dioxan und 100 ml 6-n. Salzsäure unter Rühren 1,5 Stunden am Rückfluss gekocht. Die nach dem Eindampfen des Reaktionsgemisches erhaltenen Kristalle werden mit 50 ml Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das so erhaltene 5-(2-Bromäthoxy)-salicylamid schmilzt bei 141-143°.

Beispiel 14: Durch Verwendung der entsprechenden 1-Aryloxy-3-amino-2-propanole werden analog Beispiel 13 die folgenden Verbindungen erhalten:

das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(2-cyano-phenoxy)-2-propanol vom Smp. 121-124° (aus Aethanol),

das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthyl-amino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol vom Smp. 157-158° (aus Isopropanol),

das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[2-(2-propinyloxy)-phenoxy]-2-propanol vom Smp. 140-141° (aus Aethanol),

das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[4-(2-methylthio-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol, das ein Hydrochlorid vom Smp. 202-204° (aus Methanol) bildet.

das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[2-allyl-phenoxy]-2-propanol, das ein neutrales Fumarat vom Smp. 165-166° (aus Aethanol) bildet.

Beispiel 15: Analog Beispiel 1 erhält man durch Debenzylierung von 16 g rohem 1-[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-

phenoxy)-1-methyl-äthyl]-benzylamino]-3-[4-(carbamoylmethoxy)-phenoxy]-2-propanol nach Kristallisation aus Dioxan das reine 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyläthylamino]-3-[4-(carbamoylmethoxy)-phenoxy]-2-propanol vom Smp. 145-149°, (sintert bei 140°) (Gemisch der Diastereomeren).

Beispiel 16: Analog Beispiel 3 erhält man durch Debenzylierung von 18 g rohem 1-[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthyl-benzylamino]-3-[2-[N'-(2-hydroxyäthyl-ureidomethyl]-phenoxy]-2-propanol nach Kristallisation aus Dimethylformamid-Aether das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[2-[N'-(2-hydroxyäthyl)-ureidomethyl]-phenoxy]-2-propanol vom Smp. 164-166°.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

2-Benzyloxy-benzylamin: In einer Soxhlet-Apparatur werden 18,4 g Lithiumaluminiumhydrid in 1800 ml trockenem Aether unter Stickstoff-Atmosphäre bei einer Badtemperatur von 70° gekocht, wobei in der Soxhlet-Hülse 5,3 g 2-Benzyloxy-benzamid vorgelegt wird. Nach 21 Stunden wir das Reaktionsgemisch in ein Eisbad getaucht, und es werden nacheinander unter Rühren 18,4 ml Wasser, 18,4 ml 15%-ige Natronlauge und 55 ml Wasser zugetropft. Die Temperatur darf maximal bis +10° steigen. Darauf wird das Gemisch bei 20° nachgerührt und der entstandene Niederschlag abgenutscht und mit Aether nachgewaschen. Das Filtrat wird am Vakuum eingedampft und das verbleibende Oel bei Eiskühlung mit 500 ml 10% Salzsäure und 400 ml Aether 2 Stunden gerührt. Das ausgefallene 2-Benzyloxy-benzylamin Hydrochlorid wird abgesaugt, mit Wasser und Aether gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Smp. 190-191°.

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

2-Benzyloxy-benzylisocyanat: 38,5 g 2-Benzyloxy-benzylamin Hydrochlorid werden in 400 ml destilliertem Toluol suspendiert und bei einer Badtemperatur von 140° erhitzt. Unter Rühren wird Phosgen eingeleitet, wobei nach ca. 50 Minuten eine klare Lösung entsteht. Nach weiteren 10 Minuten wird die Phosgenzugabe unterbrochen und für 1 Stunde weiter gekocht. Darauf lässt man etwas abkühlen und destilliert das Toluol unter Vakuum ab. Eine Probe des verbleibenden Oels wurde im Kugelrohr destilliert: Sdp. Badtemp. 120°/ 0,06 Torr.

N-(2-Hydroxyäthyl)-N'-(2-benzyloxy-benzyl)-harnstoff: Zu einer Lösung von 36,8 ml Aethanolamin in 370 ml Methylenchlorid wird innert 50 Minuten eine Lösung von 73,6 g rohem 2-Benzyloxy-benzylisocyanat in 120 ml Methylenchlorid zugetropft. Die Reaktion ist schwach exotherm. Nach 2 Stunden wird die Reaktionslösung 3-mal mit je 200 ml Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Methylenchlorid wird abdestilliert und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Das erhaltene Produkt schmilzt bei 92-94°.

N-(2-Hydroxyäthyl)-N'-(2-hydroxy-benzyl)-harnstoff: 59,6 g N-(2-Hydroxyäthyl)-N'-(2-benzyloxy-benzyl)-harnstoff werden in 600 ml Methanol gelöst und in Gegenwart von 6 g Pd/C-Katalysator (5%) hydriert. Nach 2 Stunden kommt die Hydrierung zum Stillstand. Der Katalysator wird abgenutscht und das Filtrat unter Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus 350 ml Essigester umkristallisiert; das reine Produkt schmilzt bei 100-101°.

N-[2-(2,3-Epoxypropoxy)-benzyl]-N'-(2-hydroxyäthyl)-harnstoff: Ein Gemisch von 29,2 g N-(2-Hydroxyäthyl)-N'-(2-hydroxy-benzyl)-harnstoff, 440 ml Epichlorhydrin und 38,9 g Kaliumcarbonat wird während 6 Stunden bei 90° gerührt. Darauf

werden die Feststoffe heiss abgenutscht, mit Acetonitril nachgewaschen und das Filtrat unter Vakuum eingedampft. Das verbleibende Oel kristallisiert beim Stehen und wird aus 320 ml Essigester, mit Kohlebehandlung, umkristallisiert. Das erhaltene Epoxid schmilzt bei 96-99°.

1-[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-benzylamino]-3-[2-[N'-(2-hydroxyäthyl)-ureidomethyl]-phenoxy]-2-propanol: Eine Lösung von 9,75 g des obigen Epoxides und 9,4 g N-[(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-benzylamin in 100 ml Isopropanol wird während 7 Stunden bei einer Badtemperatur von 95° gerührt. Die Lösung wird unter Vakuum eingedampft. Das erhaltene rohe Produkt kann direkt der Hydrogenolyse unterworfen werden.

Beispiel 17: Eine Mischung von 10,2 g [2-(2,3-Epoxy-propoxy)-phenyl]-2-propinyl-äther, 7,8 g 5-(2-Aminoäthoxy)-salicylamid und 25 ml Isopropanol wird unter Rühren 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Der nach dem Eindampfen des Reaktionsgemisches verbleibende Rückstand wird in 30 ml Aethylacetat gelöst. Das so auskristallisierende 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[2-(2-propinyloxy)-phenoxy]-2-propanol schmilzt nach Umkristallisation aus Aethanol bei 140-141°.

17a) Das als Ausgangsmaterial benötigte 5-(2-Aminoäthoxy)-salicylamid kann durch Debenzylierung mittels Wasserstoff in Gegenwart eines Pd/C-Katalysators (5%-ig) der entsprechenden N-Benzyl-Verbindung (analog Beispiel 3b) in Methanol hergestellt werden, es schmilzt bei 140°.

Beispiel 18: Analog Beispiel 17 erhält man unter Verwendung der entsprechend substituierten Epoxide das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(2-cyano-phenoxy)-

3NSDOCID: <EP___0015505>

2-propanol vom Smp. 121-124° (aus Aethanol),

das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(2-chlor-phenoxy)-2-propanol vom Smp. 140-141° (aus Aethanol),

das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[4-(2-methylthio-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol, das ein Hydrochlorid vom Smp. 202-204° bildet, (aus Methanol),

das 1-(2-Allyl-phenoxy)-3-[2-(3-carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-2-propanol, dessen neutrales Fumarat bei 165-166° schmilzt (aus Aethanol),

das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthyl-amino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol vom Smp. 157-158° (aus Methanol),

das 1-(2-Allyloxy-phenoxy)-3-[2-(3-carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-2-propanol vom Smp. 147-148° (aus Methanol),

das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(3-methyl-4-methylthio-phenoxy)-2-propanol vom Smp. 139-141° (aus Acetonitril),

das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(3-methyl-4-methylsulfinyl-phenoxy)-2-propanol mit Doppel-Smp. 92° und 140°,

das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yloxy)-2-propanol nach Chromatographie an Kieselgel als amorphes Pulver vom Smp. 132° unter vorherigem Sintern.

Beispiel 19: 3,09 g 4-(2,3-Epoxypropoxy)-benzimidazol-2-on und 4,29 g 5-[2-(Benzylamino)-äthoxy]-salicylamid werden in 80 ml Isopropanol 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Dann wird das Lösungsgmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das zurückbleibende rohe N-[2-(4-Hydroxy-3-carbamoylphenoxy)-äthyl]-N-[3-(2-Oxo-benzimidazol-4-yloxy)-2-hydroxypropyl]-N-benzylamin wird in 80 ml Methanol gelöst, mit 3 ml einer 5-n. methanolischen Chlorwasserstofflösung versetzt und anschliessend unter Zugabe von 0,8 g Pd/C-Katalysator (5%) in einer Hydrierapparatur unter Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme, die der berechneten Menge entspricht, wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Durck konzentriert. Beim Abkühlen des Konzentrats kristallisiert das 4-[3-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-2-hydroxypropoxy]-benzimidazol-2-on-hydrochlorid, Smp. 148-152° (nach Umkristallisieren aus Methanol).

Beispiel 20: Durch katalytische Debenzylierung von 1-[N-[2-(4-Carbamoyl-3-hydroxy-phenoxy)-äthyl-benzylamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol erhält man analog Beispiel 1 das 1-[2-(4-Carbamoyl-3-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol vom Smp. 151-152° (aus Methanol)

Das Ausgangsmaterial wird auf folgende Weise hergestellt:

20a) 16,2 g 2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-7-hydroxy-4H-1,3-benzoxazin-4-on werden analog Beispiel 3a) mit 84 ml 1,2-Dibromäthan umgesetzt und ergeben das 2,3-Dihydro-2,2-dimethyl -7-(2-bromäthoxy)-4H-1,3-benzoxazin-4-on vom Smp. 156-158° (aus Isopropanol).

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

20b) 53 g 2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-7-(2-bromäthoxy)-4H-1,3-benzoxazin-4-on und 94 g Benzylamin werden unter Rühren 3 Stunden gekocht. Das Reaktionsgemisch wird mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt, und die organische Phase bei max. 50° eingedampft.

Das so erhaltene 4-[2-(Benzylamino)äthoxy]-salicylamid bildet ein Oel, dessen Hydrochlorid bei 252-254° schmilzt (aus Methanol).

20c) Analog Beispiel 4a erhält man unter Verwendung des 4-[2-(Benzylamino)-äthoxy]-salicylamid das 1-[N-[2-(4-Carbamoyl-3-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-benzylamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol als Oel, das roh debenzyliert wird.

Beispiel 21: Analog Beispiel 8 erhält man durch Debenzylierung von rohem 1-[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-benzylamino]-3-(4-benzyloxy-phenoxy)-2-propanol das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(4-hydroxy-phenoxy)-2-propanol vom Smp. 130-131° (aus Isopropanol); und aus dem 4-Carbamoyl-3-hydroxy-Isomeren das 1-[2-(4-Carbamoyl-3-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(4-hydroxy-phenoxy)-2-propanol vom Smp.148-151°(aus Methanol).

21a) Die Ausgangsstoffe kann man durch Umsetzen von Benzyl-[4-(2,3-epoxy-propoxy)-phenyl]-äther mit 5- bzw. 4-[2-(Benzylamino-äthoxy]-salicylamid analog Beispiel 8b erhalten.

Beispiel 22: Analog Beispiel 13 erhält man unter Verwendung von 6-(2-Bromäthoxy)-salicylamid das 1-[2-(2-Carbamoyl-3-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol ; Smp. 176-179° (aus Methanol)

22a) Das Ausgangsmaterial kann wie folgt herstellt werden:

Ein Gemisch von 23,0 g 2,6-Dihydroxybenzamid, 20,7 g Kaliumcarbonat und 28,2 g 1,2-Dibromäthan wird in 300 ml Acetonitril 2-3 Stunden unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird noch warm filtriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand aus wenig Methanol umkristallisiert. Man erhält das 6-(2-Bromäthoxy)-salicylamid vom Smp. 120-121°.

Beispiel 23: Die Lösung von 2,24 g 5-(2-Amino-2-methyl-propoxy)-salicylamid in 30 ml Dioxan wird nach Zugabe von 2,3 g 2-(2,3-Epoxy-propoxy)-benzonitril 7 Stunden unter Rückfluss gekocht und dann eingedampft. Der Eindampfrückstand wird zwischen 10 ml 2-n. Salzsäure und 100 ml Aethylacetat verteilt. Die saure, wässrige Phase wird mit konz. Ammoniak-Lösung alkalisch gestellt, die Base mit Aethylacetat extrahiert und das Lösungsmittel abgedampft, wonach man ein Oel erhält, aus dem durch Kristallisation aus Isopropanol und Umkristallisation aus Aethylacetat das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1,1-dimethyl-äthylamino]-3-(2-cyanophenoxy)-2-propanol vom Smp. 125-126° erhalten wird.

Das Ausgangsmaterial kann man wie folgt erhalten:
23a) Ein Gemisch von 84,3 g 2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-6-hydroxy-4H-1,3-benzoxazin-4-on, 144,2 g Methansulfonsäure-(2-methyl-2-nitropropyl)-ester und 121 g trockenes Kaliumcarbonat in 440 ml Diäthylenglykol-dimethyläther wird 9 Stunden in einem Bad von ca. 150° gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, auf 4000 ml Wasser gegossen und mit

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

3000 ml Aethylacetat extrahiert. Das durch Eindampfen der organischen Phase erhaltene Oel wird in 250 ml Dioxan gelöst und mit ca. 750 ml 2-n. Salzsäure bis zur sauren Reaktion versetzt. Die Lösung wird 1 1/2 Stunden bei 80-100° gehalten, hierauf unter vermindertem Druck auf das halbe Volumen eingeengt und mit je 500 ml Aethylacetat 3 mal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 200 ml Wasser, dann mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung und schliesslich mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene dunkelbraune Oel wird an 500 g Kieselgel chromatographiert. Durch Elution mit Aether erhält man kristallines 5-(2-Methyl-2-nitro-propoxy)-salicylamid vom Smp. 145-148°.

23b) 11,5 g 5-(2-Methyl-2-nitro-propoxy)-salicylamid werden in 150 ml Methanol bei 40-50° und 80 bar über 5 g Raney-Nickel bis zum Stillstand der Wasserstoff-Aufnahme hydriert. Durch Filtration und Eindampfen des Filtrats erhält man rohes 5-(2-Amino-2-methyl-propoxy)-salicylamid, das nach längerem Stehen aus Isopropanol kristallisiert und bei 115-117° schmilzt.

Beispiel 24: 21,5 g 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthylamino]-3-(3-hydroxy-4-methoxycarbonyl-phenoxy)-2-propanol wird mit einem Gemisch von 50 ml Dioxan und 500 ml konz. Ammoniak-Lösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1-2 Stunden gerührt und, sobald es homogen geworden ist, noch 3 Tage bei 20-30° stehen gelassen. Durch Eindampfen erhält man 20 g rohes, kristallines 1-(4-Carbamoyl-3-hydroxy-phenoxy)-3-[2-(3-carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthylamino]-2-propanol als Diastereomerengemisch

vom Smp. 180-190°. Es bildet ein Hydrochlorid, das bei 238-243° schmilzt (aus Aethanol-Methanol).

Das Ausgangsmaterial kann auf folgende Weise hergestellt werden:

24a) Durch Kochen von 34 g 2,4-Dihydroxybenzoesäure-methyl-ester mit 185 g Epichlorhydrin und 35 g Kaliumcarbonat während 2-3 Stunden am Rückfluss und Chromatographie des Rohproduktes an 100 g Kieselgel (Elution mit Toluol) erhält man den 4-(2,3-Epoxy-propoxy)-salicylsäure-methylester vom Smp. 53-55°.

24b) 22,4 g 4-(2,3-Epoxy-propoxy)-salicylsäure-methylester und 30 g 5-(2-Benzylamino-propoxy)-salicylamid in 200 ml Isopropanol ergeben nach 40 Stunden Kochen und Aufarbeiten analog Beispiel 4a) das rohe 1-[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthyl]-benzylamino]-3-(3-hydroxy-4-methoxycarbonyl-phenoxy)-2-propanol als hellen Schaum, das als Rohprodukt weiterverarbeitet wird.

24c) Eine Lösung von 46 g 1-[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthyl]-benzylamino]-3-(3-hydroxy-4-methoxycarbonyl-phenoxy)-2-propanol in 500 ml Methanol wird unter Zusatz von 5g Pd/C-Katalysator (5%) bei Normalbedingungen hydriert bis zur Aufnahme von 1 Aequivalent Wasserstoff. Das zum Teil auskristallisierte Produkt wird mit ca. 2000 ml heissem Methanol in Lösung gebracht und der Katalysator abfiltriert. Durch Einengen des Filtrates erhält man das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthylamino]-3-(3-hydroxy-4-methoxycarbonyl-phenoxy)-2-propanol vom Smp. 168-172° als Diastereomerengemisch.

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

Beispiel 25: 5,2 g rohes 1-[N-[2-(3-Carbamoyl-2-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-benzylamino]-3-[4-(2-methoxyäthoxy)-phenoxy[-2-propanol werden analog Beispiel 4 hydriert und aufgearbeitet. Man erhält so nach Umkristallisation aus Isopropanol das 1-[2-(3-Carbamoyl-2-hydroxy-phenoxy)-äthamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol vom Smp. 125-129°.

Das Ausgangsmaterial wird auf folgende Weise hergestellt:

25a) 2,3-Dihydroxybenzoesäure-methylester wird in Anwesenheit von Kaliumcarbonat in Acetonitril mit 1,1 Aequivalenten 1-Dibenzylamino-2-chloräthan während 18 Stunden bei 82° umgesetzt. Der nach dem Aufarbeiten erhaltene rohe 3-(2-Dibenzylamino-äthoxy)-salicylsäuremethylester wird ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

25b) Die nach Beispiel 25a) erhaltene Verbindung wird in Methanol gelöst und nach Zugabe von Palladium-auf-Kohle-Katalysator bis zur Aufnahme von 1,1-Aequivalenten Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand in Aethylacetat aufgenommen, die organische Phase mit Wasser gewaschen und eingedampft, wonach man den rohen 3-(2-Benzylamino-äthoxy)-salicylsäure-methylester als honigfarbenes Oel erhält.

25c) Das nach Beispiel 25b) erhaltene Produkt wird mit der 10-fachen Gewichtsmenge konz. Ammoniak gerührt und nach erfolgter Lösung 4-5 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Lösung wird hierauf eingedampft, der Rückstand zwischen Wasser und Aethylacetat verteilt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wonach man das 3-(2-Benzylamino-äthoxy)-salicylamid als gelbliches oel erhält.

25d) Durch Umsetzen von 2,5 g 1-(2,3-Epoxy-propoxy)-4-(2-methoxy-äthoxy)-benzol mit 2,9 g rohem, nach Beispiel 25c) erhaltenen 3-(2-Benzylamino-äthoxy)-salicylamid analog Beispiel 4a) erhält man das 1-[N-[2-(3-Carbamoyl-2-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-benzylamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol als Oel, welches als solches weiterverarbeitet wird.

Beispiel 26: Eine Lösung von 2,5 g 1-Amino-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol und 2,23 g (2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-4H-1,3-benzoxazin-4-on-6-yloxy)-acetaldehyd in 20 ml Aethanol wird 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen setzt man 0,8 g Natriumborhydrid portionenweise unter Rühren zu und rührt noch weitere 3-4 Stunden bei Raumtemperatur nach.
Durch Zugabe von 2-n Salzsäure wird das überschüssige Natriumborhydrid zersetzt, die Lösung hierauf eingedampft, der Rückstand mit Ammoniaklösung alkalisch gestellt und mit je 300 ml Aethylacetat 3 mal extrahiert. Durch Eindampfen der über Magnesiumsulfat getrockneten, vereinigten Aethylacetat-Lösungen erhält man einen braunen Rückstand, aus dem durch wiederholte Umkristallisation aus Isopropanol das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol vom Smp. 157-158° erhalten wird.

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

Das Ausgangsmaterial wird auf folgende Weise hergestellt:

26a) Eine Lösung von 9,65 g 2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-6-hydroxy-4H-1,3-benzoxazin-4-on und 9,1 g Allylbromid in 150 ml Acetonitril wird unter Zugabe von 10,3 g trockenem Kaliumcarbonat 5 Stunden unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird warm filtriert, das Filtrat eingedampft und die verbleibende Kristalle nach Verreiben mit Aether abgesaugt. Das so erhaltene rohe 2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-6-(1-propen-3-yloxy)-4H-1,3-benzoxazin-4-on schmilzt bei 137-138°.

26b) Eine Lösung von 4,7 g 2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-6-(1-propen-3-yloxy)-4H-1,3-benzoxazin-4-on in einem Gemisch von 50 ml Dioxan und 15 ml Wasser wird unter Rühren mit ca. 20 mg Osmiumtetroxid versetzt. Nach 15 Minuten wird portionenweise 8,6 g Natriummetaperiodat zugegeben, wobei die Temperatur bis 45° ansteigt. Nach 2 Stunden wird das Reaktionsgemisch filtriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand zwischen 20 ml Wasser und 200 ml Aethylacetat verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, und das erhaltene Oel an 100 g Kieselgel chromatographiert. Durch Eluieren mit Aethylacetat und Eindampfen wird (2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-4H-1,3-benzoxazin-4-on-6-yloxy)-acetaldehyd vom Smp. 153-163° erhalten.

Beispiel 27: Eine Lösung von 4,1 g 1-(2-Allyloxy-phenoxy)-3-[2-(3-carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-2-propanol in 100 ml Methanol wird nach Zusatz von 0,2 g Palladium-auf-Kohle-Katalysator bis zur Aufnahme von 1 Aequivalent Wasserstoff unter Normalbedingungen hydriert. Durch Filtration und Eindampfen der Lösung erhält man farblose Kristalle, die nach Umkristallisation aus Methanol bei 142-143° schmelzen und das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(2-propyloxy-phenoxy)-2-propanol darstellen.

Beispiel 28: Analog Beispiel 8 erhält man unter Verwendung von 1-[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-benzylamino]-3-(2-benzyloxy-phenoxy)-2-propanol als Ausgangsmaterial das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(2-hydroxy-phenoxy)-2-propanol, welches ein neutrales Fumarat vom Smp. 178-180° (aus Aethanol) bildet.

Der Ausgangsstoff kann analog Beispiel 8b) aus Benzyl-[2-(2,3-epoxy-propoxy)-phenyl]-äther und 5-[2-(Benzylamino)-äthoxy]-salicylamid erhalten werden.

Beispiel 29: Analog Beispiel 4 erhält man aus

a) 1-[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-benzylamino]-3-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-2-propanol das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-2-propanol vom Smp. 212-215°, (aus Methanol);

b) 1-[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-benzylamino]-3-(2-carbamoyl-phenoxy)-2-propanol das

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(2-carbamoyl-phenoxy)-2-propanol;

c) 1-[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-benzyl-amino]-3-[4-(2-oxo-propoxy)-phenoxy]-2-propanol das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[4-(2-oxo-propoxy)-phenoxy]-2-propanol vom Smp. 118-120° (aus Acetonitril).

Beispiel 30: Analog Beispiel 17 erhält man unter Verwendung der entsprechend substituierten Epoxide:

das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[4-(2-acetamido-äthyl)-phenoxy]-2-propanol; Smp. des Hydrochlorids 223-224° (aus Methanol).

das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(4-acetamidomethyl-phenoxy)-2-propanol, Smp. 173-176° aus Methylcellosolve).

das 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(4-carbamoylmethyl-phenoxy)-2-propanol, Smp. 181-182°, aus Dimethylformamid-Wasser).

Beispiel 31: Eine Lösung von 25 g rohem 1-[N-4-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-butyl]-benzylamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol in 250 ml Methanol wird analog Beispiel 4 hydriert und aufgearbeitet. Das erhaltene kristalline Rohprodukt wird aus Isopropanol umkristallisiert und ergibt das 1-[4-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-butyl-amino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol vom Smp. 122-124°.

Der Ausgangsstoff wird auf folgende Weise hergestellt:

31a) Eine Suspension von 96,5 g 2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-6-hydroxy-4H-1,3-benzoxazin-4-on und 76 g Kaliumcarbonat in 300 ml 1,4-Dibrombutan wird 5 Stunden in einem Bad von 120-130° gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das überschüssige 1,4-Dibrombutan bei ca. 1 Torr abdestilliert. Der kristalline Rückstand wird mit Aether verrieben und abgesaugt. Man erhält so rohes 2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-6-(4-brombutoxy)-4H-1,3-benzoxazin-4-on vom Smp. 139-142°, welches für die weitere Umsetzung genügend rein ist.

31b) Eine Mischung von 65,6 g 2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-6-(4-brombutoxy)-4H-1,3-benzoxazin-4-on, 85 g Benzylamin und 100 ml Wasser wird während 1 Stunde unter Rühren auf 110-120° erwärmt. Unter Eiskühlung wird das Reaktionsgemisch hierauf mit konz. Salzsäure sauer gestellt, wobei nach einigen Stunden ein Salzgemisch des 5-(4-Benzylamino-äthoxy)-salicylamid auskristallisiert. Die daraus mittels 20%-igem Ammoniak freigesetzte Base wird mit Aethylacetat extrahiert und die organische Phase abgedampft. Der Rückstand bildet ein Oel, welches allmählich kristallisiert, Smp. 103-106°, sintert ab 86°).

31c) Eine Lösung von 15,7 g der gemäss Beispiel 23b erhaltenen Verbindung und 13,4 g 1-(2,3-Epoxypropoxy)-4-(2-methoxy-äthoxy)-benzol wird analog Beispiel 4a zum 1-[N-[4-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-butyl]-benzylamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol umgesetzt und als solches weiterverarbeitet.

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

Beispiel 32: Ein Gemisch von 8,4 g 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol und 30 ml n-Butylamin wird in einem geschlossenen Gefäss unter Rotieren während 17 Stunden auf 160-170° erhitzt. Nach dem Abdampfen des Butylamins verbleibt ein kristalliner Rückstand, welcher aus Methanol umkristallisiert wird und 1-[2-(3-N-n-Butylcarbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol vom Smp. 118-119° darstellt.

Beispiel 33: Ein Gemisch von 8,1 g 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(2-propyloxy-phenoxy)-2-propanol und 50 ml einer 33%-igen Lösung von Methylamin in Aethanol wird analog Beispiel 32 im geschlossenen Gefäss umgesetzt. Durch Eindampfen der erhaltenen Lösung erhält man ein Oel, welches durch Zugabe einer 5-n Lösung von Salzsäure in Methanol neutralisiert wird. Nach Zugabe von Aether bis zur beginnenden Trübung kristallisiert allmählich das 1-[2-[3-(N-Methylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-äthylamino]-3-(2-propyloxy-phenoxy)-2-propanol als Hydrochlorid vom Smp. 114-116° aus.

Auf analoge Weise erhält man unter Verwendung von Piperidin das 1-[2-[3-(N-Piperidino-Carbonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-äthylamino]-3-(2-propyloxy-phenoxy)-2-propanol als dickflüssiges Oel.

Beispiel 34: Eine Lösung von 6,7 g 5-(4-Aminobutoxy)-salicylamid in 60 ml Dimethylsulfoxid wird mit 7,3 g 2-(2,3-Epoxipropoxy)-benzonitril versetzt und das Gemisch 1 Stunde in einem Bad von 90° gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 300 ml Wasser gegossen und mit je 200 ml Aethylacetat zweimal extrahiert. Aufarbeitung analog

Beispiel 23 ergibt rohes 1-[4-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-butylamino]-3-(2-cyano-phenoxy)-2-propanol als dickflüssiges Oel.

Das als Ausgangsmaterial benötigte 5-(4-Amino-butoxy)-salicylamid wird durch katalytische Debenzylierung von 5-(4-(Benzylamino-butoxy)-salicylamid in Methanol unter Verwendung eines Palladium-auf-Kohle-Katalysators (5%) erhalten, Smp. 78-81° (aus Aethanol).

Beispiel 35: Eine Lösung von 3,5 g 1-[2-(3-Cyano-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol in einem Gemisch von 15 ml konz. Salzsäure und 20 ml Dioxan wird 15 Stunden bei 20-25° gerührt. Das Reaktionsgemisch wird hierauf eingedampft und mit 10%-iger, wässriger Ammoniaklösung alkalisch gestellt. Das nach einigen Stunden Stehen abgeschiedene rohe 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol wird abfiltriert und aus einem Gemisch von Dioxan/Methanol (1:1) umkristallisiert, Smp. 157-158°.

Das als Ausgangsmaterial benötigte 1-[2-(3-Cyano-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol ist analog der im Beispiel 13 beschriebenen Arbeitsweise aus 1-[4-(2-Methoxy-äthoxy)-phenoxy]-3-amino-2-propanol und 5-(2-Bromäthoxy)-2-hydroxy-benzonitril zugänglich. Das nach dem Aufarbeiten erhaltene Rohprodukt wird als solches weiterverwendet.

BNSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

Beispiel 36: Tabletten enthaltend 20 mg an aktiver Substanz werden in folgender Zusammensetzung in üblicher Weise hergestellt:

Zusammensetzung:

1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[4-(2-methoxyäthoxy)-phenoxy]-2-propanol	20 mg
Weizenstärke	60 mg
Milchzucker	50 mg
Kolloidale Kieselsäure	5 mg
Talk	9 mg
Magnesiumstearat	1 mg
	145 mg

Herstellung:

1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[4-(2-methoxyäthoxy)-phenoxy]-2-propanol wird mit einem Teil der Weizenstärke, mit Milchzucker und kolloidaler Kieselsäure gemischt und die Mischung durch ein Sieb getrieben. Ein weiterer Teil der Weizenstärke wird mit der 5-fachen Menge Wasser auf dem Wasserbad verkleistert und die Pulvermischung mit diesem Kleister angeknetet, bis eine schwach plastische Masse entstanden ist.

Die plastische Masse wird durch ein Sieb von ca. 3 mm Maschenweite gedrückt, getrocknet und das erhaltene trockene Granulat nochmals durch ein Sieb getrieben. Darauf werden die restliche Weizenstärke, Talk und Magnesiumstearat zugemischt und die Mischung zu Tabletten von 145 mg Gewicht mit Bruchkerbe verpresst.

Beispiel 37: Tabletten enthaltend 1 mg an aktiver Substanz werden in folgender Zusammensetzung in üblicher Weise hergestellt:

Zusammensetzung:

1-(4-Hydroxy-phenoxy)-3-[2-(3-carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyläthylamino]-2-propanol	1 mg
Weizenstärke	60 mg
Milchzucker	50 mg
Kolloidale Kieselsäure	5 mg
Talk	9 mg
Magnesiumstearat	1 mg
	126 mg

Herstellung:

1-(4-Hydroxy-phenoxy)-3-[2-(3-carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyläthylamino]-2-propanol wird mit einem Teil der Weizenstärke, mit Milchzucker und kolloidaler Kieselsäure gemischt und die Mischung durch ein Sieb getrieben. Ein weiterer Teil der Weizenstärke wird mit der 5-fachen Menge Wasser auf dem Wasserbad verkleistert und die Pulvermischung mit diesem Kleister angeknetet, bis eine schwach plastische Masse entstanden ist.

Die plastische Masse wird durch ein Sieb von ca. 3 mm Maschenweite gedrückt, getrocknet und das erhaltene trockene Granulat nochmals durch ein Sieb getrieben. Darauf werden die restliche Weizenstärke, Talk und Magnesiumstearat zugemischt und die Mischung zu Tabletten von 145 mg Gewicht mit Bruchkerbe verpresst.

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

Beispiel 38: Kapseln enthaltend 10 mg an aktiver Substanz werden wie folgt auf übliche Weise hergestellt:

Zusammensetzung:

1-(2-Allyloxy-phenoxy)-3-[2-(3-carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-2-propanol	2500 mg
Talkum	200 mg
Kolloidale Kieselsäure	50 mg

Herstellung:

Die aktive Substanz wird mit Talkum und kolloidaler Kieselsäure innig gemischt, das Gemisch durch ein Sieb mit 0,5 mm Maschenweite getrieben und dieses in Portionen von jeweils 11 mg in Hartgelatinekapseln geeigneter Grösse abgefüllt.

Beispiel 39: Eine sterile Lösung von 5,0 g 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol-methansulfonat in 5000 ml destilliertem Wasser wird in Ampullen zu 5 ml abgefüllt, die in 5 ml Lösung 5 mg Wirkstoff enthalten.

Beispiel 40: 3,62 g 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(4-hydroxy-phenoxy)-2-propanol werden unter Zusatz von 100,0 ml 0,10-n. Salzsäure mit 18000 ml destilliertem Wasser auf ein Volumen von 18100 ml gelöst. Die sterilisierte Lösung wird in Ampullen à 5,0 ml abgefüllt, in denen 1 mg Wirkstoff enthalten sind.

Beispiel 41: Anstelle der in den Beispielen 36 bis 40 als aktive Substanz verwendeten Verbindungen können auch folgende Verbindungen der Formel I, oder deren pharmazeutisch annehmbare nicht-toxischen Säureadditionssalze als Wirkstoffe in Tabletten, Dragées, Kapseln, Ampullenlösungen etc. verwendet werden:

1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthylamino]-3-[4-(2-methoxyäthoxy)phenoxy]-2-propanol, 1-[2-(4-Carbamoyl-3-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthylamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[2-[N-(2-hydroxyäthyl)-carbamoylmethoxy]-phenoxy]-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-phenoxy-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[4-[2-(methoxycarbonyl)-äthoxy]phenoxy]-2-propanol, 1-(4-Acetamido-phenoxy)-3-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(2-methyl-phenoxy)-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(3-methyl-phenoxy)-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(2-methyl-indol-4-yloxy)-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(trifluormethyl-phenoxy)-2-propanol, 1-(2-Acetyl-phenoxy)-3-[2-(3-carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-2-propanol, 1-[4-[2-(Acetamido)-äthoxy]-phenoxy]-3-[2-(3-carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(3-methyl-pyridin-2-yloxy)-2-propanol, 5-[3-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-2-hydroxy-propoxy]-1,2,3,4-tetrahydro-2,3-cis-naphthalindiol, 4-[2-Hydroxy-3-[(3-carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-propoxy]-phenylacetamid, 4-[2-Hydroxy-3-[(3-carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-propoxy]-phenoxyacetamid, N-[4-[2-Hydroxy-3-[(3-carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-propoxy]-phenyl]-N',N'-dime-

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

thylharnstoff, 1-(4-Butyroylamino-2-acetyl-phenoxy)-3-[2-(3-carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(2-methoxy-phenoxy)-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(2,3-dimethyl-phenoxy)-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[3-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[2-(pyrrol-1-yl)-phenoxy]-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(3-methyl-4-methylsulfonyl-phenoxy)-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(1-naphthyl-oxy)-2-propanol, 5-[3-[2-(4-Carbamoyl-3-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthylamino]-2-hydroxy-propoxy]-3,4-dihydro-2(1H)-chinolinon, 1-[3-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenyl)-propyl-amino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthylamino]-3-(4-methylcarbamoyl-phenoxy)-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthylamino]-3-[4-(2-methoxyäthyl)-phenoxy]-2-propanol, 1-(2-Allyloxy-carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyläthylamino]-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(2-cyano-phenoxy)-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[2-(2-propinyloxy)-phenoxy]-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthyl-amino]-3-[4-(2-methylthio-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[2-allyl-phenoxy]-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyläthylamino]-3-[4-(carbamoylmethoxy)-phenoxy]-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[2-[N'-(hydroxyäthyl)-ureidomethyl]-phenoxy]-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthyl-amino]-3-[2-(2-propinyloxy)-phenoxy]-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(2-cyano-phenoxy)-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-

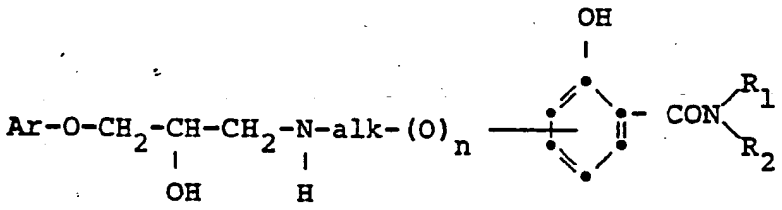
äthylamino]-3-(2-chlor-phenoxy)-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[4-(2-methylthio-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(methyl-4-methylthio-phenoxy)-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(3-methyl-4-methylsulfinyl-phenoxy)-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yloxy)-2-propanol, 4-[3-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-2-hydroxy-propoxy]-benzimidazol-2-on-hydrochlorid, 1-[2-(4-Carbamoyl-3-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol, 1-[2-(2-Carbamoyl-3-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1,1-dimethyl-äthylamino]-3-[4-(methylcarbamoyl)-phenoxy]-2-propanol, 1-(4-Carbamoyl-3-hydroxy-phenoxy)-3-[2-(3-carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthylamino]-2-propanol als Diastereomerengemisch, 1-[2-(3-Carbamoyl-2-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(2-propyloxy-phenoxy)-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(2-hydroxy-phenoxy)-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(3-carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(2-carbamoyl-phenoxy)-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[4-(2-oxo-propoxy)-phenoxy]-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[4-(2-acetamidoäthyl)-phenoxy]-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[4-(acetamidomethyl)-phenoxy]-2-propanol, 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(4-carbamoylmethyl-phenoxy)-2-propanol, 1-[4-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

butylamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol, 1-[2-[3-(N-n-Butylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-äthylamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol, 1-[2-[3-(N-Methylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-äthylamino]-3-(2-propyloxy-phenoxy)-2-propanol oder das 1-[4-(3-Carbamoyl-4-hydroxyphenoxy)-butylamino]-3-(2-cyano-phenoxy)-2-propanol.

Patentansprüche

1. Derivate des 3-Amino-1,2-propandiols der Formel



(I)

in welcher Ar gegebenenfalls substituiertes Aryl, n die Zahl 0 oder 1 und alk Alkylen mit 2-5 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei das Stickstoffatom und das Sauerstoffatom oder, falls n für Null steht, der Phenylrest durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, und R_1 und R_2 unabhängig voneinander je Wasserstoff oder Niederalkyl, oder zusammen Niederalkylen, Oxaniederalkylen, Thianiederalkylen, Azaniederalkylen oder N-Niederalkylazaniederalkylen darstellen.

2. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1, worin Ar mono- oder bicyclisches carbocyclisches Aryl oder mono- oder bicyclisches, über ein Ringkohlenstoffatom gebundenes, höchstens zwei Stickstoffatome und/oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom als Ringglieder enthaltendes Heteroaryl bedeutet, welche Reste unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können, wobei als Substituenten gegebenenfalls substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkoxy, weiter Niederalkenyloxy, Niederalkinyl, Niederalkinyloxy, Cyan und/oder Nitro, und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkoxy gebundenes Niederalkanoyl, verestertes oder amidiertes Carboxyl, Niederalkylsulfinyl, Niederalkylsulfonyl, Sulfamoyl oder Niederalkylsulfamoyl, und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl oder in höherer als der 1-Stellung an vorgenanntes Niederalkoxy gebundenes Halogen, gegebenenfalls verätherthes oder verestertes Hydroxy, wie Hydroxy

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

oder, als nicht direkt gebundener Substituent, wiederum Niederalkoxy, ferner Phenylniederalkoxy oder Niederalkenyloxy, verätherter Mercapto, gegebenenfalls substituiertes Amino, Pyrrol-1-yl, Acylamino, gegebenenfalls durch Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl oder Cycloalkyl substituiertes Ureido, oder Niederalkylsulfonylamino vorliegen können und in bicyclischen Resten Ar der nicht direkt mit der Aethergruppe verbundene Ring auch mindestens partiell hydriert und in diesem Fall auch durch Oxo substituiert sein kann, und n für die Zahl 0 oder 1 steht, und alk einen Alkylenrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei das Stickstoffatom und das Sauerstoffatom oder, falls n für 0 steht, der Phenylrest durch 2 bis 3 Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, und R_1 und R_2 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

3. Verbindungen der Formel I, gemäss Anspruch 1 worin Ar mono- oder bicyclisches carbocyclisches **Aryl oder mono- oder bicyclisches, über ein Ringkohlenstoffatom gebundenes, höchstens zwei Stickstoffatome und/oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom als Ringglieder enthaltendes Heteroaryl bedeutet, welche Reste unsubstituiert oder ein - bis dreifach substituiert sein können, wobei als Substituenten gegebenenfalls in untenstehend angegebener Weise substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkoxy, weiter Niederalkenyloxy, Niederalkinyl, Niederalkinyloxy, Cyan und/oder Nitro und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkoxy gebundenes Niederalkanoyl, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl oder (Hydroxyniederalkyl)-carbamoyl, Niederalkylsulfinyl, Niederalkylsulfonyl, Sulfamoyl oder Niederalkylsulfamoyl, und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl oder in höherer als der 1-Stellung an vorgenanntes Niederalkoxy gebundenes Halogen, Hydroxy oder, als nicht direkt gebundener Substituent, wiederum Niederal-**

koxy, Phenylniederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Niederalkylthio, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Alkylen- oder Oxaalkylenamino, Pyrrol-1-yl, Niederalkanoylamino oder Niederalkoxycarbonylamino, gegebenenfalls durch Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl oder Cycloalkyl substituiertes Ureido, oder Niederalkylsulfonylamino vorliegen können und in bicyclischen Resten Ar der nicht direkt mit der Aethergruppe verbundene Ring auch mindestens partiell hydriert und in diesem Fall auch durch Oxo substituiert sein kann und n die Zahl 0 oder 1, und alk einen Alkylenrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei das Stickstoffatom und das Sauerstoffatom, oder, falls n für 0 steht, der Phenylrest durch 2 bis 3 Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, und R_1 und R_2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

4. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1, worin Ar Phenyl, Naphthyl oder 1,2,3,4-Tetrahydro-5-naphthyl bedeutet, welche Reste unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert sein können, wobei als Substituenten gegebenenfalls in untenstehend angegebener Weise substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkoxy, weiter Niederalkenyloxy, Niederalkinyloxy und/oder Cyan und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkoxy gebundenes Niederalkanoyl, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl oder (Hydroxyniederalkyl)-carbamoyl, Niederalkylsulfinyl, Niederalkylsulfonyl, Sulfamoyl oder Niederalkylsulfamoyl, und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl oder in höherer als der 1-Stellung an vorgenanntes Niederalkoxy gebundenes Halogen, Hydroxy oder, als nicht direkt gebundener Substituent, wiederum Niederalkoxy, ferner Phenylniederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Niederalkylthio, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Alkylen- oder Oxaalkylenamino, Pyrrol-1-yl, Niederalkanoyl-

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

amino, Niederalkoxycarbonylamino, gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Cycloalkyl substituiertes Ureido, oder Niederalkylsulfonylamino vorliegen können, und n die Zahl 0 oder 1 und alk einen Alkylenrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei das Stickstoffatom und das Sauerstoffatom, oder, falls n für 0 steht, der Phenylrest durch 2 bis 3 Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, und R_1 und R_2 unabhängig voneinander je Wasserstoff oder Niederalkyl darstellen, oder zusammen mit dem Stickstoffatom der Amidgruppe Morpholino bilden.

5. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1, worin Ar Phenyl, welches unsbustituiert oder ein- bis dreifach substituiert sein kann, wobei als Substituenten gegebenenfalls in untenstehend angegebener Weise substituiertes Niederalkyl oder Niederalkoxy, weiter Niederalkenyl, Niederalkenyloxy, Niederalkinyloxy und/oder Cyan und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl oder Niederalkoxy gebundenes Niederalkanoyl, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl oder (Hydroxyniederalkyl)-carbamoyl, Niederalkylsulfinyl, Niederalkylsulfonyl, und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl oder in höherer als der 1-Stellung an vorgenanntes Niederalkoxy gebundenes Halogen, Hydroxy oder, als nicht direkt gebundener Substituent, wiederum Niederalkoxy, ferner Phenylniederalkoxy, Niederalkylthio, Alkylen- oder Oxaalkylenamino, Pyrrol-1-yl, Niederalkanoylamino, Niederalkoxycarbonylamino oder gegebenenfalls durch Niederalkyl substituiertes Ureido vorliegen können, und n die Zahl 0 oder 1, und alk einen Alkylenrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei das Stickstoffatom und das Sauerstoffatom oder, falls n für 0 steht, der Phenylrest durch 2 bis 3 Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, und R_1 und R_2 unabhängig je Wasserstoff oder Niederalkyl dar-

stellen.

6. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1, worin Ar Phenyl, welches unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert sein kann, wobei als Substituenten gegebenenfalls in untenstehend angegebener Weise substituiertes Niederalkyl oder Niederalkoxy, weiter Niederalkenyl, Niederalkenyloxy, Niederalkinyloxy und/oder Cyan und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl oder Niederalkoxy gebundenes Niederalkanoyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl oder (Hydroxyniederalkyl)-carbamoyl, Niederalkylsulfinyl, Niederalkylsulfonyl, und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl oder in höherer als der 1-Stellung an vorgenanntes Niederalkoxy gebundenes Fluor oder Chlor, Hydroxy oder, als nicht direkt gebundener Substituent, wiederum Niederalkoxy, ferner Phenylniederalkoxy, Niederalkylthio, Pyrrol-1-yl, Niederalkanoylamino, Niederalkoxycarbonylamino oder Ureido vorliegen können, und n die Zahl 1, und alk einen Alkylenrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei das Stickstoffatom und das Sauerstoffatom durch 2 Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, und R_1 und R_2 Wasserstoff darstellen.

7. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1, worin der die Amid- und die Hydroxygruppe tragende Phenylrest vorzugsweise in seiner 4-Stellung und vor allem in seiner 5-Stellung mit dem restlichen Molekül verbunden ist.

8. 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[4-(2-methoxyäthoxy)-phenoxy]-2-propanol.

9. 1-(4-Hydroxy-phenoxy)-3-[2-(3-carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyläthylamino]-2-propanol.

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

10. 1-(2-Allyloxy-phenoxy)-3-[2-(3-carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-2-propanol.

11. 1-[4-[2-(Acetamido)-äthoxy]-phenoxy]-3-[2-(3-carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-2-propanol.

12. 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[4-(2-oxo-propoxy)-phenoxy]-2-propanol.

13. 1-[2-(4-Carbamoyl-3-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthylamino]-3-[4-(2-methoxy-äthoxy)-phenoxy]-2-propanol.

14. 4-[2-Hydroxy-3-[(3-carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino-propoxy]-phenylacetamid.

15. 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[4-[2-methoxycarbonylamino)-äthoxy]-phenoxy]-2-propanol.

16. 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(3-methyl-4-methylsulfinyl-phenoxy)-2-propanol.

17. 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(2-cyano-phenoxy)-2-propanol.

18. 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(2-propyloxy-phenoxy)-2-propanol.

19. 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[2-(pyrrol-1-yl)-phenoxy]-2-propanol.

20. 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-[2-(2-propinyloxy)-phenoxy]-2-propanol.

21. 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(2-methoxy-phenoxy)-2-propanol.

22. 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(2-methyl-indol-4-yloxy)-2-propanol.

23. 1-(2-Acetyl-phenoxy)-3-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-2-propanol.

24. 5-[3-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-2-hydroxy-propoxy]-1,2,3,4-tetrahydro-2,3-cis-naphthalindiol.

25. 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(3-methyl-phenoxy)-2-propanol.

26. Verbindungen der Formel I als pharmakologisch aktive Stoffe.

27. Salze von Verbindungen der Ansprüche 1-25.

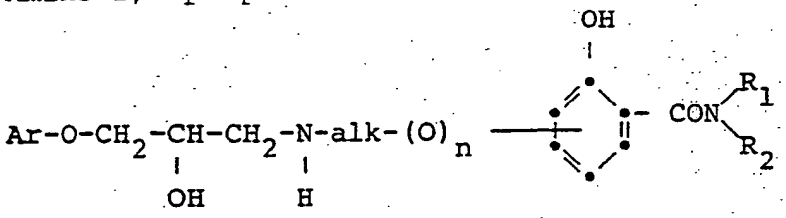
28. Pharmazeutisch verwendbare, nicht-toxische Säureadditionssalze von Verbindungen der Ansprüche 1-25.

29. Pharmazeutische Präparate enthaltend eine der Verbindungen der Ansprüche 1-25 und 28.

30. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1 und pharmazeutisch verwendbare, nicht-toxische Säureadditionssalze von solchen Verbindungen zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten.

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

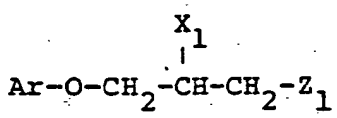
31. Verfahren zur Herstellung von Derivaten des 3-Amino-1,2-propandiols der Formel



(I)

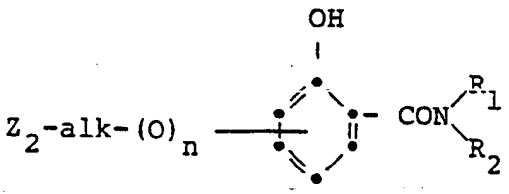
in welcher Ar gegebenenfalls substituiertes Aryl, n die Zahl 0 oder 1 und alk Alkylen mit 2-5 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei das Stickstoffatom und das Sauerstoffatom oder, falls n für Null steht, der Phenylrest durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, und R_1 und R_2 unabhängig voneinander je Wasserstoff oder Niederalkyl, oder zusammen Niederalkylen, Oxaniederalkylen, Thianiederalkylen, Azaniederalkylen oder N-Niederalkyl-azaniederalkylen darstellen, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel



(II)

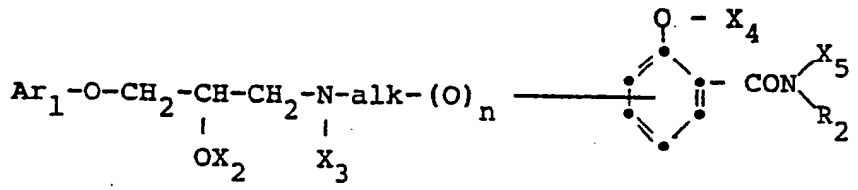
mit einer Verbindung der Formel



(III)

worin eine der Gruppen Z_1 und Z_2 eine reaktionsfähige veresterte Hydroxygruppe darstellt und die andere für die primäre Aminogruppe steht, und X_1 Hydroxy bedeutet, oder worin X_1 und Z_1 zusammen die Epoxygruppe bedeuten und Z_2 für die primäre Aminogruppe steht, und Ar, n, alk, R_1 und R_2 obige Bedeutung haben, umsetzt, oder

b) in einer Verbindung der Formel



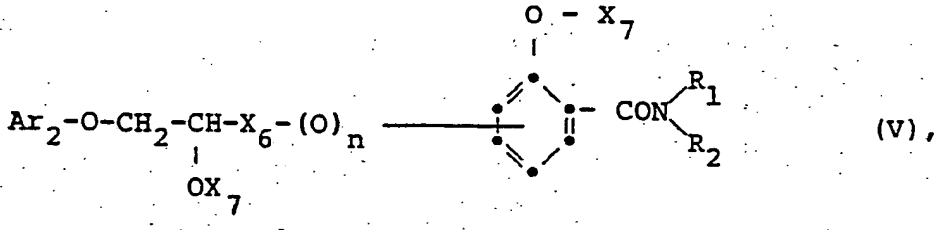
(IV),

worin Ar_1 die Bedeutung von Ar hat oder einen Rest Ar bedeutet, der durch 1 bis 2 in Hydroxy überführbare Gruppen substituiert ist, X_2, X_3 und X_4 jeweils Wasserstoff oder einen durch Wasserstoff ersetzbaren Substituenten bedeuten und X_5 für R_1 steht, oder X_2 und X_3 und/oder X_4 und X_5 zusammen einen zweiwertigen, durch zwei Wasserstoffatome ersetzbaren Rest bedeuten, mit der Massgabe, dass mindestens einer der Reste X_2, X_3 und X_4 von Wasserstoff verschieden ist, oder mindestens Ar_1 einen Rest Ar bedeutet, der durch 1 bis 2 in Hydroxy überführbare Gruppen substituiert ist, oder mindestens X_2 und X_3 zusammen oder X_4 und X_5 zusammen einen zweiwertigen, durch zwei Wasserstoffatome ersetzbaren Rest darstellen, oder in einem Salz davon die von Wasserstoff verschiedenen der Gruppe X_2, X_3, und X_4, bzw. X_2 und X_3 zusammen oder X_4 und X_5 zusammen durch Wasserstoffatome ersetzt, und/oder in einem Rest Ar_1 vorhan-

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

denes substituiertes Hydroxy in freies Hydroxy überführt, oder

c) in einer Verbindung der Formel



(V),

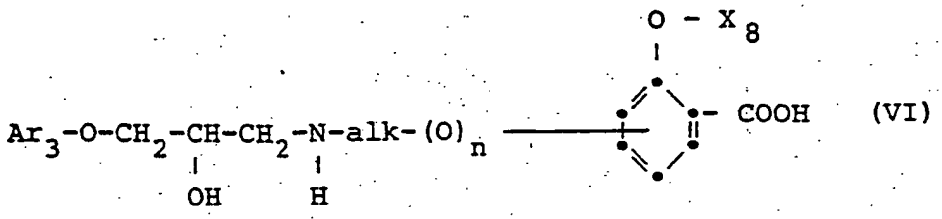
worin X_6 eine reduzierbare Gruppe der Formeln

$-CH = N - alk -$ (Va), bzw.

$-CH_2 - N = alk_1 -$ (Vb)

ist, wobei alk_1 für einen,dem Rest alk entsprechenden Alkylylidenrest steht und X_7 Wasserstoff oder einen unter den Bedingungen für die Reduktion von X_6 durch Wasserstoff ersetzbaren Rest darstellt, Ar_2 einem Rest Ar entspricht, jedoch gegebenenfalls anstelle von einem oder zwei Hydroxy eine oder zwei Gruppen OX_7, in welchen X_7 die vorstehend angegebene Bedeutung hat, trägt, und n Null oder 1 bedeutet, wobei stets X_6 eine reduzierbare Gruppe Va oder Vb ist, diese Gruppe reduziert und gleichzeitig die von Wasserstoff verschiedene Gruppe X_7 durch Wasserstoff ersetzt, oder

d) eine Verbindung der Formel



(VI)

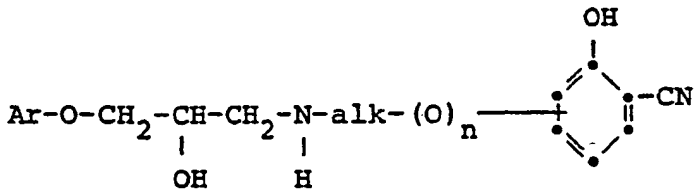
worin Ar_3 die Bedeutung von Ar hat, oder einen Rest Ar darstellt, der durch 1 bis 2 mittels Aminolyse in Hydroxy überführbare Gruppen substituiert ist, X_8

Wasserstoff oder eine mittels Aminolyse abspaltbare Gruppe bedeutet, oder ein reaktionsfähiges Derivat einer der in Formel VI definierten Carbonsäuren, mit einer Verbindung der Formel

$$HNR_1R_2 \qquad (VII)$$

umsetzt, und gleichzeitig gegebenenfalls vorhandene Reste X_8 abspaltet und durch Wasserstoff ersetzt, oder

e) in einer Verbindung der Formel



(VIII)

worin eine oder beide Hydroxygruppen und/oder im Rest Ar vorhandene Hydroxygruppen gegebenenfalls durch solche mittels Hydrolyse abspaltbaren und durch Wasserstoff ersetzbaren Gruppen geschützt sind, die unter den Bedingungen des Verfahrens abgespalten und durch Wasserstoff ersetzt werden, die Gruppe -CN mittels Hydrolyse in die Gruppe $-CONH_2$ und gleichzeitig gegebenenfalls geschützte Hydroxygruppen in freie Hydroxygruppen umwandelt, und, wenn erwünscht, eine so erhältliche Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I umwandelt und/oder, wenn erwünscht, eine erhaltene freie Verbindung in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in eine freie Verbindung überführt, und/oder, wenn erwünscht, ein erhaltenes Isomerengemisch in die Isomeren oder ein erhaltenes Racemat in die Antipoden auftrennt.

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>

Europäisches Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung: 0015505

EP 80 10 0991

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE

Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch
A	DE - B2 - 2 032 642 (ALLEN & HANBURYS)	
A	DE - A - 2 357 649 (PFIZER CORP.)	

./..

KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.3)

C 07 C 103/26
C 07 C 103/85
C 07 C 103/38
C 07 C 125/065
C 07 C 127/15
C 07 C 127/19
C 07 C 147/06
C 07 C 147/14
C 07 C 149/18
C 07 D 207/325
C 07 D 209/08
C 07 D 213/64
C 07 D 215/22
C 07 D 285/08

RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.3)

A 61 K 31/00
C 07 C 103/00
C 07 C 125/065
C 07 C 127/00
C 07 C 147/00
C 07 C 149/18
C 07 D 207/325
C 07 D 209/08
C 07 D 213/64
C 07 D 215/22
C 07 D 285/08
C 07 D 295/18

KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE

X: von besonderer Bedeutung
A: technologischer Hintergrund
O: nichtschriftliche Offenbarung
P: Zwischenliteratur
T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze
E: kollidierende Anmeldung
D: in der Anmeldung angeführtes Dokument
L: aus andern Gründen angeführtes Dokument
&: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument

X Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.

Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
Berlin	09-06-1980	STOOS

EPA form 1503.1 06.78

Europäisches Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 80 10 0991

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.3)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	C 07 D 295/18 A 61 K 31/165 A 61 K 31/275 A 61 K 31/33
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.3)

EPA Form 1503.2 06.78

3NSDOCID: <EP___0015505A1_I_>